

Artículos seleccionados

Revisiones y trabajos de investigación sobre temas de la especialidad cuyos contenidos se consideran estrechamente relacionados con el ejercicio profesional.

4 - Infecciones Urinarias Intrahospitalarias

Kalsi J, Arya M, Wilson P y Mudy A

Institute of Urology and Nephrology, University College London, Londres, Reino Unido

[Hospital-Acquired Urinary Tract Infection]

International Journal of Clinical Practice 57(5):388-391, 2003

El empleo de sondas vesicales impregnadas con antibióticos reduce la incidencia de infecciones urinarias intrahospitalarias.

Introducción

El 10% de los pacientes hospitalizados adquiere alguna infección, de las que hasta el 40% son infecciones urinarias (IU). La morbilidad asociada y la mortalidad ocasional impactan notablemente en los recursos hospitalarios. En la presente revisión, los autores analizan los factores causales y las medidas preventivas en relación con las IU intrahospitalarias.

Grupos de riesgo elevado

Hasta el 25% de los pacientes internados tiene colocada una sonda uretral, y aproximadamente el 80% de las IU intrahospitalarias es atribuible a este procedimiento. La capa mucosa entre la sonda y la uretra es la principal vía de ingreso de organismos en la vejiga cuando se utiliza un sistema de drenaje cerrado. Por lo tanto, la colonización del meato uretral con bacterias potencialmente patógenas aumenta la probabilidad de infección. El tiempo de permanencia de la sonda es el principal factor de riesgo en la aparición de la infección. El riesgo de infección con un procedimiento único varía de 1% a 2%. En sujetos con sistemas de drenaje cerrados por menos de 7 días, la tasa de infección varía entre el 10% y 40%, mientras que cuando el período supera los 30 días la prevalencia se aproxima al 100%. Las infecciones incluyen pielonefritis, uretritis, prostatitis y epididimitis. Los episodios febriles a veces se resuelven sin tratamiento, aunque los pacientes más débiles pueden experimentar bacteriemia, septicemia y muerte. Por otra parte, otros tipos de manipulaciones urológicas (cistoscopia, evaluación urodinámica y biopsia de próstata) producen el 4% de las IU intrahospitalarias. La terapia antibiótica profiláctica reduce el riesgo. Los ancianos que permanecen internados por períodos prolongados también forman un grupo de alto riesgo. Una revisión reciente reveló que el 47.7% de las infecciones intrahospitalarias en ancianos correspondió a IU, valor que descendió al 27.5% en el caso de infecciones

respiratorias. En los ancianos fue más frecuente el empleo de sondas vesicales, anomalías anatómicas o funcionales urológicas y patologías asociadas. La IU en estos casos constituye una complicación grave asociada con morbilidad y mortalidad significativas. Finalmente, los aquejados por enfermedades debilitantes que están inmunodeprimidos experimentan mayor riesgo de infecciones intrahospitalarias. Los diabéticos tienden a presentar IU debido a que la enfermedad microvascular altera el metabolismo celular y debilita el sistema inmunitario. Los niveles elevados de glucosa en orina afectan los mecanismos de defensa locales, la neuropatía diabética conduce a disfunción vesical (vaciado incompleto y mayor manipulación urológica). La etiología de las IU en los diabéticos involucra a patógenos menos frecuentes, como las especies de *Candida*. Las IU asociadas con la diabetes pueden cursar con complicaciones graves, tales como cistitis y pielonefritis enfisematosas.

Patógenos

Los microorganismos responsables de estas infecciones se originan en la flora intestinal del paciente. Sin embargo, los bacilos gramnegativos presentes en la flora fecal pueden provenir de un sitio intrahospitalario húmedo. La colonización del intestino grueso por bacilos gramnegativos resistentes a los antibióticos suele producirse cuando los pacientes permanecen internados por períodos prolongados o cuando reciben antimicrobianos. Las bacterias gramnegativas (principalmente *Escherichia coli*) producen el 80% de las IU intrahospitalarias, aunque los organismos grampositivos están resurgiendo como potenciales patógenos. Otros agentes gramnegativos son *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter*. *Serratia marcescens* y *Candida* spp. son responsables de hasta el 10% de la IU en unidades especializadas. Los pacientes con alteración de la defensa inmunológica pueden experimentar infecciones por *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia asteroides*, *Salmonella* spp o virus papova. Las IU intrahospitalarias producidas por *Serratia* spp., *Klebsiella* spp. y *P. aeruginosa* están asociadas con las tasas más elevadas de septicemia y mortalidad. La mayoría de los pacientes está infectado por un patógeno, aunque en caso de cateterización prolongada pueden presentar infección polimicrobiana. La resistencia antibiótica es superior en los patógenos intrahospitalarios; la mayoría son gramnegativos y grampositivos productores de β -lactamasas.

Antibióticos

Debido a la elevada resistencia antibiótica de los patógenos intrahospitalarios, las IU requieren el empleo de agentes de amplio espectro hasta la obtención de los resultados del cultivo y antibiograma. La resistencia a la ampicilina y cefalexina aumentó del 20% al 40% en EE.UU. en los últimos 10 años. La resistencia a la

trimetoprima se aproxima al 18%. La resistencia antibiótica en la IU intrahospitalaria está asociada con la prevalencia de organismos productores de β -lactamasas. Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas bacterianas y son activos frente a organismos aerobios gramnegativos y *Staphylococcus aureus*. Son los antibióticos de elección en la septicemia por gramnegativos. Desafortunadamente, presentan un índice tóxico/terapéutico estrecho que requiere el control regular de sus concentraciones para evitar nefrotoxicidad y ototoxicidad. Por otra parte, cefurexima, cefotaxima y ceftazidima son resistentes a algunas β -lactamasas. Las cefalosporinas de tercera generación poseen actividad excelente frente a la mayoría de bacterias gramnegativas y en la IU resistentes a penicilinas, cefalosporinas y ciertos aminoglucósidos. La ceftazidima posee buena actividad contra *Pseudomonas*. Las quinolonas son eficaces frente a organismos gramnegativos productores de IU intrahospitalarias. Alcanzan buenos niveles tisulares con buena penetración en los líquidos corporales.

Prevención de las IU intrahospitalarias

La práctica aséptica durante la introducción de la sonda vesical y la educación del paciente limitan la cantidad de IU intrahospitalarias. Las sondas deben restringirse a ciertos casos cuidadosamente seleccionados y retirarse lo más pronto posible. La introducción de la sonda requiere una técnica aséptica y un equipamiento estéril, con limpieza frecuente de la superficie meatal. Hasta el 15% de las IU intrahospitalarias se produce en grupos como resultado de infección cruzada. El lavado de

manos por parte del personal de salud antes y después de manipular las sondas reduce la infección cruzada. Por otra parte, la profilaxis antibiótica de rutina puede conducir al surgimiento de cepas resistentes, motivo por el cual los antibióticos sólo deben ser utilizados en pacientes con riesgo elevado de urosepsis. Los autores recomiendan un sistema de sonda cerrado continuo como principal medio para prevenir infección primaria. Las alternativas para la cateterización uretral incluyen sondas condón en pacientes con mecanismo de micción intacta y autosondaje intermitente limpio. Las sondas suprapúbicas están asociadas con cierta morbilidad con la inserción, aunque no incrementan el riesgo de infección.

Modificaciones futuras

Las áreas en investigación comprenden la inhibición de la infección ascendente entre la sonda y el meato uretral, que podría lograrse mediante impregnación de la sonda con varios agentes antimicrobianos (quinolonas, clorhexidina) u otros compuestos (óxido de plata). Un estudio reciente con sondas cubiertas con hidrogel de plata reveló reducción del 45% en este tipo de infecciones.

Conclusión

Las infecciones urinarias intrahospitalarias están asociadas con morbilidad importante y se asocian fundamentalmente con el uso de sondas. La solución de esta patología comprende el empleo de sistemas de sondas cerrados combinado con la educación de personal involucrado en su manipulación.

5 - Importancia de la Enfermedad Vasculorrenal Asociada en la Evolución de los Pacientes con Enfermedad Renovascular Aterosclerótica

Shurrab AE, MacDowall P, Wright J y colaboradores

Departments of Renal Medicine and Renal Radiology, Hope Hospital, Reino Unido

[The Importance of Associated Extra-Renal Vascular Disease on the Outcome of Patients with Atherosclerotic Renovascular Disease]

Nephron Clinical Practice 93:c51-c57, Feb 2003

En los pacientes con enfermedad renovascular aterosclerótica no debe omitirse la pesquisa de patología vascular extrarrenal.

La enfermedad renovascular aterosclerótica (ERVA) es una patología frecuente, responsable de hasta el 5% de los casos de hipertensión y causa reconocida de insuficiencia renal crónica. La prevalencia de la ERVA en pacientes con insuficiencia renal terminal asciende al 15% y puede llegar al 24% en los ancianos. Debido a que muchos sujetos tienden a experimentar ERVA

«clínicamente silente», no es posible estimar su prevalencia real en la población general. La ERVA con frecuencia es una manifestación de una vasculopatía diseminada presente en el contexto de ciertas patologías clínicas y vasculares graves. En la presente reseña los autores examinan la relación entre estas patologías vasculares (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular) y la ERVA.

Enfermedad vascular extrarrenal y ERVA

Los individuos con ERVA presentan una elevada prevalencia de enfermedad coronaria (EC). En un grupo de 178 pacientes con ERVA evaluados por los autores durante 9 años, el 42% de los casos presentó evidencia de EC al momento del diagnóstico. Por otra parte, en un estudio de 297 cadáveres con evidencia de infarto miocárdico los resultados revelaron que el 12% de la muestra tenía ERVA. También hay una clara asociación entre ERVA y disfunción cardíaca. El edema pulmonar es una manifestación bien documentada de la ERVA, el cual afecta hasta el 15% de los casos, particularmente en aquellos con patología bilateral. Esta presentación de la ERVA se mantiene como una de las únicas indicaciones aceptadas de revascularización de la arteria renal. Asimismo, hay vinculación entre la ERVA y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Informes

recientes demostraron que la ICC sintomática mejora con la revascularización, lo cual indica que en algunos casos la ERVA podría influir en la patogénesis de la ICC. La estrecha vinculación de la ERVA con la EC y la ICC se ve reflejada en la mayor mortalidad de los pacientes con ERVA por causas cardíacas. La mortalidad de los sujetos con EC también aumenta por la presencia de estenosis importante de la arteria renal. Los autores consideran que el mayor conocimiento de estas asociaciones podría conducir a diagnósticos más tempranos y al desarrollo de estrategias terapéuticas basadas en la evidencia.

Varios informes demostraron la asociación entre ERVA y enfermedad vascular periférica. Además, los resultados quirúrgicos en los pacientes que presentan ambas patologías suelen ser inferiores. Por lo tanto, parece recomendable que en los individuos con enfermedad vascular periférica se determine la presencia de ERVA como parte de su evaluación. Son necesarios, comentan los autores, estudios que establezcan si la revascularización renal previa o durante la cirugía de la enfermedad vascular periférica afectará la evolución en este grupo de pacientes.

También existe una estrecha vinculación entre ERVA y la enfermedad cerebrovascular. En una serie de 346 casos con infarto cerebral, el 10.4% evidenció estenosis importante de la arteria renal. En un estudio de 60 individuos con ERVA, la prevalencia de estenosis carotídea ascendió al 46% en aquellos con estenosis de la arteria renal superior al 60% y sólo en el 12% del grupo con estenosis de magnitud inferior. La evidencia presentada indica que la ERVA debería ser considerada como parte de un proceso vascular difuso. Por ello, las patologías vasculares extrarrenales asociadas no deberían ser omitidas en la evaluación de los pacientes con ERVA debido a su contribución en la evolución de la entidad. Queda por establecer la conducta apropiada en los pacientes con ERVA y patologías vasculares asociadas.

Disfunción renal y su relación con la anatomía de la arteria renal en la ERVA

La evidencia indica que la ERVA es una patología progresiva; por lo tanto, dada la cantidad creciente de ancianos sometidos a diálisis, no sorprende que la ERVA esté entre las principales causas de insuficiencia renal terminal en las naciones occidentales. Diversos estudios demostraron que la estenosis de la arteria renal tiende a progresar hacia la oclusión del vaso. Además, varias experiencias revelaron que la mayoría de los pacientes con estenosis importante no manifiestan mejoramiento de la función renal con el tratamiento, e incluso algunos experimentan deterioro progresivo de la función renal a pesar de la restitución de la permeabilidad de la arteria renal.

Hay una clara asociación entre la ERVA y la IRC, aunque el motivo preciso de la disfunción renal no está bien determinado. La falta de relación entre la intensidad de las lesiones de ERVA y el grado de disfunción renal fue documentada en 71 pacientes. En la experiencia, la tasa de filtración glomerular en el grupo con el grado más leve de ERVA fue casi idéntica a la observada en los sujetos más comprometidos. Este fenómeno enfatiza la importancia de la «enfermedad

parenquimatosa renal» en la patogénesis de la IRC. Queda claro que esta última está asociada con la ERVA, aunque el vínculo entre las 2 entidades es impredecible.

La IRC posiblemente preceda al desarrollo de las lesiones en la arteria renal en muchos pacientes, o se produzcan simultáneamente, siendo la lesión hipertensiva un factor contribuyente en ambos. El término «nefropatía isquémica» ha sido utilizado para describir el compromiso intrarrenal en la ERVA, aunque otros investigadores prefieren llamarla «nefropatía aterosclerótica», dado que la lesión isquémica podría no ser la característica prominente en muchos casos. Factores como la ateroembolia de colesterol, enfermedad vascular intrarrenal y lesiones glomerulares esclerosantes segmentarias o renales contribuyen a la lesión del parénquima renal. Sin embargo, es necesaria la evaluación sistemática de la histopatología renal en los pacientes con ERVA. La proteinuria constituye un marcador de lesión histológica renal en estos pacientes.

Los autores demostraron recientemente que la proteinuria elevada constituye un factor pronóstico del deterioro de la función renal en pacientes con ERVA. Si bien es posible que este marcador se asocie con una patología renal alternativa, en la mayoría de los casos de ERVA es probable que represente lesión tubulointersticial y glomerular grave debido a nefropatía aterosclerótica.

Mortalidad y ERVA

La mayoría de los estudios sobre ERVA han enfatizado que la entidad está asociada con mortalidad elevada. Los resultados de un trabajo revelaron una supervivencia del 83% a los 5 años y del 67% a los 10 años en 121 sujetos con hipertensión y enfermedad renovascular. En un grupo de 95 sujetos con ERVA evaluados por los autores, la mortalidad ascendió al 36.8% en un lapso de 50 meses. Las tasas de mortalidad más elevadas correspondieron a los pacientes con enfermedad coronaria y patología vascular periférica, en tanto que hubo mayor mortalidad en aquellos con enfermedad coronaria sola respecto de quienes presentaron ERVA aislada.

Conclusión

La ERVA, una causa frecuente de IRC, suele ser asintomática y en general diagnosticada durante la investigación de patologías vasculares extrarrenales. La patogénesis de la disfunción renal en los sujetos con ERVA no es uniforme. La mayoría de los casos evidencia enfermedad intrarrenal o «parenquimatosa» dominante, asociada fundamentalmente con lesión hipertensiva, mientras que la lesión isquémica de la estenosis proximal probablemente afecte a una minoría. La presencia de otras patologías vasculares, especialmente ICC, EC y enfermedad cerebrovascular, incrementa la mortalidad de la ERVA.

Los autores estiman necesario el diseño de estudios que determinen si la revascularización renal mejora la función renal y la supervivencia y que permitan la identificación de las características del subgrupo de pacientes que se beneficiarían con la intervención. También consideran fundamental el énfasis en las estrategias de protección vascular. Por último, señalan, es importante el control adecuado de la presión arterial como medio para mejorar la evolución de estos pacientes de elevado riesgo.

6 - Posibles Factores de Predicción Para ICSI Técnicas de Biología Molecular en Combinación con Biopsia Testicular Terapéutica

Steger K

Institute of Veterinary Anatomy, Histology and Embryology, Giessen, Alemania

[Possible Predictive Factors for ICSI? Molecular Biology Techniques in Combination With Therapeutic Testicular Biopsies]

Andrologia 35(4):200-208, Ago 2003

Ciertos marcadores moleculares pueden servir para predecir el éxito de la inyección intracitoplásmica de esperma (ICSI [intracytoplasmic sperm injection]), lo cual contribuye al asesoramiento del paciente.

La inyección intracitoplásmica de esperma (ICSI) en combinación con la extracción testicular de esperma (TESE [testicular sperm extraction]) ha abierto nuevos horizontes en el tratamiento de la infertilidad masculina, produciendo tasas de fertilización superiores a la fertilización *in vitro* estándar.

Cualquier parámetro pronóstico capaz de determinar las posibilidades de una fertilización exitosa será útil para los médicos y los pacientes. Esto debe estar basado en el conocimiento de la expresión genética durante la espermatogénesis normal y su comparación con la expresión aberrante de genes en la infertilidad. Los modelos animales pueden contribuir a revelar los mecanismos involucrados en la regulación de la expresión de genes durante la espermatogénesis.

Perfil del semen vs. biopsia testicular

En general, la fertilidad masculina se evalúa a partir de las características del semen que reflejan la calidad del eyaculado; es decir, concentración de esperma y porcentaje de espermatozoides con motilidad y morfología normal. El deterioro de la espermatogénesis da lugar a oligozoospermia o azoospermia, con esperma de menor calidad o cantidad. Los pacientes con síndrome de oligoastenoteratozoospermia tienen concentraciones de esperma < 20 millones por mililitro, y porcentajes de espermatozoides inmóviles y malformados > 50% y > 70%, respectivamente. Sin embargo, se ha observado que estos parámetros básicos no tienen relación con el resultado de ICSI.

Las biopsias testiculares correspondientes muestran atrofia mixta, con túbulos seminíferos con espermatogénesis al menos cualitativamente normal en la vecindad de túbulos con detención de la espermatogénesis y otros con características de células de Sertoli solas (SCS [sertoli-cell-only]). Las biopsias terapéuticas cumplen un importante papel en el tratamiento de la infertilidad masculina, dado que

permiten detectar estas áreas de espermatogénesis normal.

Posibles factores de predicción de TESE exitosa

Los niveles séricos de hormona folículo estimulante (FSH) tienen correlación positiva con el porcentaje de túbulos seminíferos con características de SCS, pero no puede predecir el resultado de la ICSI y la presencia de espermatozoides en el testículo. Como las células de Sertoli son las únicas que expresan el receptor de FSH, niveles séricos elevados de FSH en pacientes con oligozoospermia grave o azoospermia revelarían células de Sertoli indiferenciadas, sugiriendo un eje hipotálamo-hipofiso-testicular intacto.

Si bien el porcentaje de túbulos seminíferos con características de SCS tiene correlación más fuerte con inhibina B que con FSH, ésta tampoco predice la presencia de espermatozoides en el testículo.

En contraposición, la PCR para amplificación de transcripciones de genes posmeióticos, como DAZ, RBM, proteínas de transición y protaminas, brinda marcadores moleculares confiables para predecir la presencia de espermatozoides en las biopsias testiculares de pacientes con azoospermia no obstructiva. La ausencia de estos marcadores fortalece el diagnóstico histológico y ayuda al médico en el consejo de la pareja infértil.

Microdeleciones del cromosoma Y como posible factor de predicción en ICSI

Se sabe que el esperma de los hombres infértiles contiene más roturas de la cadena de ADN que el de los hombres fértiles.

Las deleciones en Yq11.21-23 en el brazo largo del cromosoma Y involucra al locus multigén del factor azoospermico (AZFa-c), con producción de síndrome de SCS. Las deleciones dentro de AZFb, que codifica la proteína RBM, provocará detención de la espermatogénesis a nivel de espermatoцитos primarios. El hallazgo más frecuente es la deleción en AZFc, que codifica la proteína DAZ, produciendo hipospermatogénesis, lo que sugiere que la deleción específica de AZFc no es suficiente para causar la falta total de espermatogénesis. Se encuentran microdeleciones de AZFc en el 7% de los hombres con azoospermia no idiopática y en el 17% de los que no presentan azoospermia idiopática; pero no se detectan en pacientes fértiles o subfértiles, con recuentos de esperma superiores a 1×10^6 /ml. Al aplicar TESE-ICSI, los hombres oligozoospermicos con microdeleciones en AZFc tienen menores tasas de fertilización que los oligozoospermicos sin defectos genéticos (55% vs. 71%).

Si bien los pacientes con microdeleciones en el cromosoma Y tienen valores más bajos de FSH y más altos de inhibina B que aquellos sin deleciones, aún no se ha establecido una correlación clara entre el tamaño y la localización de las deleciones y la histología testicular. Lo único que tiene valor pronóstico es la presencia de deleciones completas de AZFa-c, asociada invariablemente con ausencia total de espermatozoides.

Al aplicar ICSI, estas microdeleciones se transmitirán a la descendencia, algo que antes era imposible. Una forma rápida y no invasiva de detectar microdeleciones

del cromosoma Y es la realización de PCR múltiple con ADN de células bucales.

Etiología y tipo de espermatozoides como posible factor de predicción de ICSI

La tasa de fertilización obtenida con espermatozoides eyaculados, epididimales y testiculares es del 64%, 62% y 52%, respectivamente, con correspondientes tasas de embarazo de 21%, 22% y 19%. Tampoco se observan diferencias en el resultado de la ICSI en relación con la etiología de la azoospermia.

La patología testicular tiene un impacto negativo en la reproducción: la tasa de implantación en ICSI en pacientes con azoospermia no obstructiva es muy inferior a la del grupo con espermatozoides eyaculados; la tasa de fertilización también sería inferior. No obstante, se logra aumentar la tasa de fertilización, implantación y embarazo si, antes de la ICSI, se realiza un cultivo de 24 horas con FSH recombinante.

El papel clave de las espermátides haploides en la producción de espermatozoides fértiles

En las espermátides redondas, las histonas somáticas y específicas del testículo se presentan junto con las proteínas de transición. En las espermátides en elongación, ambas son removidas de la cromatina y reemplazadas por protaminas, las que al interactuar con el ADN causan condensación de la cromatina con cese de la transcripción. Debido al desacople temporal de transcripción con traslación en las espermátides haploides, la expresión genética produce expresión de ARNm con sus correspondientes proteínas. El contenido de proteínas de los espermatozoides se puede predecir mediante el análisis del ARNm de sus células progenitoras, las espermátides redondas; lo cual hace que la biopsia testicular tenga tanta importancia.

Los ratones que carecen del gen de la histona testicular específica H1t, el cual cumple un papel fundamental en la espermatogénesis, son fértiles; esto puede ser explicado por redundancia, por la presencia de otros subtipos de H1t. Los ratones carentes de proteína de transición 1 tienen niveles elevados de moléculas precursoras de proteína de transición 2 y protamina 2. Si bien la motilidad espermática está muy reducida, alrededor del 40% de estos animales son fértiles. Resultados similares se observan en los que carecen de la proteína de transición 2. En contraposición, las protaminas 1 y 2 son esenciales para la producción de espermatozoides estructural y funcionalmente intacto.

Infertilidad masculina causada por regulación transcripcional incorrecta en espermátides haploides

La regulación transcripcional en las espermátides haploides involucra la metilación de citosinas y la unión de factores de transcripción dentro de la región promotora de genes.

Si bien la metilación de genes ocurriría entre los estadios de espermatogonia y de espermatozoides, se desconoce su influencia en los procedimientos ICSI.

Las regiones promotoras de genes para la proteína de transición 1, y protaminas 1 y 2, contienen elementos que responden a cAMP (CRE [*cAMP-responsive*

element]) que sirven de sitio de unión para el factor de transcripción modulador de CRE (CREM). El gen CREM puede dar lugar a la producción de diferentes proteínas con potencial activador o represor. Durante la espermatogénesis hay un cambio en la expresión de CREM, el cual pasa a ser activador. Los ratones carentes de CREM son estériles por detención de la maduración de las espermátides redondas. Los hombres infértiles que tienen detención de la maduración de las espermátides redondas no presentan o tienen disminución de CREM.

Infertilidad masculina causada por regulación traslacional incorrecta en espermátides haploides

La regulación traslacional en las espermátides haploides involucra la unión de proteínas a ARNm. Los ratones transgénicos con traslación prematura de protamina 1 son infértiles como resultado de condensación precoz de la cromatina. La delección de AZFb que codifica la proteína RBM produce detención de la espermatogénesis, lo que resulta en infertilidad masculina.

Condensación de cromatina y expresión de protamina como factores de predicción de ICSI

Podría haber relación entre condensación incompleta de la cromatina e infertilidad masculina. También la infertilidad podría estar vinculada con composición anormal de nucleoproteínas, falta de expresión de protaminas y alteración de la tasa protamina 1/protamina 2.

La integridad de la cromatina sería importante en los procedimientos de ICSI, en los cuales se pasan por alto la mayoría de los mecanismos de selección natural. La condensación de cromatina en los espermatozoides extraídos por biopsia testicular es inferior a la existente en los espermatozoides eyaculados.

Para la producción de espermatozoides estructural y funcionalmente intacto parece ser indispensable la presencia de niveles normales de protaminas 1 y 2. Los hombres infértiles pueden tener alterada la tasa protamina 1/protamina 2, con menor afinidad de la protamina 2 por el ADN. Esto ocurre concomitantemente con el aumento de los niveles de precursoras de protamina 2, lo que sugiere un procesamiento incompleto de la proteína. Se observó esta alteración en las espermátides redondas -precursoras de espermatozoides maduros- en las biopsias testiculares. Los espermatozoides de testículos con menos del 30% de espermátides redondas con expresión de genes de protamina no pueden fertilizar óvulos.

7- Base Racional de la Terapia Neurológica Restauradora con la Finalidad de Preservar la Función Eréctil después de la Prostatectomía Radical

Burnett AL

Department of Urology, James Buchanan Brady Urological Institute, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland, EE.UU.

[Rationale for Cavernous Nerve Restorative Therapy to Preserve Erectile Function After Radical Prostatectomy]

Urology 61(3):491-497, 2003

El componente neurogénico en la recuperación de la función eréctil luego de la prostatectomía radical es crucial y la investigación futura deberá focalizar aún más en este punto.

La prostatectomía radical se ha transformado en una excelente opción de terapia para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado. Diversas investigaciones mostraron evolución muy favorable a largo plazo, en términos de control de la neoplasia. Sin embargo, debido a que la intervención se realiza cada vez con mayor frecuencia, la disfunción eréctil (DE) -una de sus complicaciones- exhibe creciente prevalencia. Un estudio reciente en los Estados Unidos reveló que uno de cada 7 enfermos sometidos a cirugía prostática o a otro tipo de intervención pelviana tiene DE.

Los avances logrados en los últimos 20 años en términos de funcionalidad eréctil luego de la intervención tienen que ver esencialmente con la descripción de los nervios autonómicos que regulan la erección peneana. Antes de este fenómeno, la DE era una complicación casi constante; en cambio, en la actualidad, las técnicas incorporadas se asocian con una declinación del 15% al 40% en la incidencia de DE, en individuos en quienes se realiza prostatectomía con cuidado de las estructuras nerviosas (REN). No obstante, la recuperación de la funcionalidad sexual puede demorarse considerablemente luego de la intervención. En esta revisión, el experto analiza los aspectos particulares que influyen en la recuperación de la funcionalidad eréctil luego de la prostatectomía.

Calidad de vida

En virtud de que el cáncer de próstata puede poner en peligro la vida, la preservación de la función eréctil parece una finalidad menor. Sin embargo, en los últimos años se ha tomado conciencia de que este aspecto es de notable influencia en la calidad de vida del enfermo y de su pareja, al menos en un porcentaje considerable de pacientes. Un hecho que influye

decisivamente en la capacidad de los distintos cuestionarios disponibles para evaluar este punto es la funcionalidad eréctil del enfermo antes de ser sometido a la operación, fenómeno que en muchas oportunidades no se tiene en cuenta. Obviamente, aquel paciente con trastornos prequirúrgicos sentirá menos el impacto adverso de la cirugía. En cambio, otra investigación puso de manifiesto que la intervención había alterado significativamente el bienestar sexual del individuo pero, aún así, sólo una tercera parte de los enfermos solicitaba ayuda médica particular. Sin embargo, agrega el experto, la mayoría de las investigaciones previas tuvo un diseño retrospectivo, asociado con dos problemas en particular. En primer lugar es muy difícil que el enfermo pueda definir adecuadamente su vida sexual en los años que precedieron a la operación; y en segundo lugar, la recuperación posintervención puede no ocurrir en todos los pacientes al mismo tiempo, tal vez bajo la influencia de factores no relacionados *per se* con la operación.

Una investigación reciente evaluó la importancia de la función sexual en hombres potentes que serían sometidos a cirugía de próstata, mediante un sistema de cuantificación basado en el *RAND/UCLA Prostate Cancer Index*, desarrollado por Litwin y col. En términos generales, el estudio reveló que la recuperación natural de las erecciones, luego de la cirugía, representa un elemento principal de preocupación en estos enfermos, especialmente en aquellos que no referían problemas antes de la intervención.

Evolución de la función eréctil

La revisión de la literatura médica al respecto revela índices muy variables de recuperación de la función sexual luego de la prostatectomía, desde una frecuencia muy baja del 9% a una muy elevada del 86%. Esta disparidad seguramente tiene que ver con el diseño diferente de los ensayos para establecer con precisión el nivel de funcionalidad sexual y del estado de potencia. Asimismo, la magnitud del REN también difiere considerablemente de un enfermo a otro. Aún así es interesante evaluar la información disponible al momento.

En algunas series individuales se refirieron elevados índices de preservación de la función eréctil aunque estos trabajos fueron criticados por la inclusión de hombres más jóvenes y más saludables. Un metaanálisis de 22 estudios de evolución posterior a la prostatectomía reveló que aproximadamente el 42% de los enfermos operados, con función sexual intacta antes de la intervención, mantenía la funcionalidad eréctil luego de la cirugía. Nuevamente, muchos de los datos se obtuvieron en forma retrospectiva y no se prestó atención a los múltiples factores de confusión. La definición de «función eréctil normal» también difiere de un trabajo a otro, fenómeno que agrega complicaciones a la comparación de los hallazgos de distintos estudios.

En los últimos años se registró una tendencia a revertir estos obstáculos con el uso de instrumentos estandarizados de valoración, que permiten al enfermo referir en forma precisa su sintomatología. Talcott y

col., en función de esta herramienta de estudio, encontraron que el 31% de los varones con erecciones normales antes de la cirugía recuperaba la funcionalidad normal en el transcurso de los 12 meses posteriores. Sin embargo, sólo el 9% refería erecciones de calidad adecuada como para llevar a cabo una relación sexual satisfactoria.

El *Prostate Cancer Outcomes Study* consistió en una investigación poblacional longitudinal con un cuestionario que permitía recoger información en forma prospectiva a lo largo de los 2 años posteriores a la intervención. De esta forma, los investigadores encontraron una elevada prevalencia de DE a largo plazo. De hecho, sólo el 44% de los pacientes potentes antes de la cirugía y sometidos a REN en forma bilateral había recuperado la funcionalidad eréctil después de 18 meses.

Parámetros que correlacionan con la función eréctil

Aproximadamente 10 años atrás se puso de manifiesto la importancia de reconocer posibles factores que pudieran influir desfavorablemente en la recuperación de la funcionalidad sexual luego de la prostatectomía. El estudio, realizado en 503 enfermos con evaluación preoperatoria de la potencia sexual, confirmó que la edad del enfermo, el estado clínico y patológico de la enfermedad y la técnica quirúrgica empleada eran las variables primarias de influencia en la recuperación de la función sexual. La preservación de la potencia difería considerablemente según la edad del paciente; era superior al 90% en hombres de menos de 50 años sometidos a cirugía con REN en forma bilateral, 82% en aquellos de 50 a 59 años, 69% en los de 60 a 69 años y de sólo un 22% en los pacientes de más de 70 años. El estadio de la patología se correlacionó con la técnica quirúrgica, ya que en los enfermos con patología más avanzada era menor la posibilidad de realizar la intervención sin comprometer las estructuras neurovasculares. El estudio confirmó la importancia de la integridad nerviosa autónoma del pene para la capacidad eréctil, con recuperación que oscila entre 76% y 56% en los procedimientos con REN bilateral y unilateral, respectivamente. Otros investigadores comunicaron cifras semejantes. Scardino y col. pusieron de manifiesto la importancia de determinar en forma previa la funcionalidad eréctil del enfermo.

La posibilidad de REN depende del riesgo de enfermedad extracapsular. La raza también parece ser un factor de influencia y se ha observado que los pacientes de raza negra tienen mayor probabilidad de recuperación de la función eréctil que los caucásicos, por motivos que no se comprenden aún por completo.

Tal como demostraron Walsh y col., la recuperación sexual suele ocurrir después de un intervalo variable luego de la cirugía. Los pacientes deben saber que la recuperación es posible hasta 2 a 3 años después de la intervención. Sin embargo, también es posible que la recuperación inicial decline progresivamente en el tiempo, como expresión del deterioro natural de la funcionalidad sexual con el paso de los años, tal como lo indican los estudios epidemiológicos. Además de la edad, la presencia de otras patologías asociadas -enfermedad cardiovascular, estilo de vida, tabaquismo, diversos tratamientos farmacológicos- pueden alterar los resultados posteriores y deben ser tenidos en

cuenta de antemano. De este modo, la estratificación del riesgo global del enfermo es una forma más apropiada para predecir las posibilidades de recuperación sexual posintervención. Estas consideraciones también son aplicables en el diseño de investigaciones futuras que deberán incluir, inevitablemente, otros posibles factores de riesgo de fracaso de la recuperación sexual luego de cirugía con REN. Establecer con certeza la capacidad funcional antes de la intervención es otro parámetro fundamental. En este contexto, recientemente se han introducido diversos cuestionarios específicos que podrán ser de gran ayuda al respecto.

Fisiopatología

La prostatectomía radical con REN debe ser evaluada en un contexto global que no puede dejar de lado el objetivo de lograr el control del cáncer. Además de factores neurogénicos evidentes existen parámetros psicológicos relacionados con el estrés de la cirugía, la incertidumbre generada por la patología de base, la recuperación de la función urinaria y ciertos aspectos psicodinámicos que indudablemente influyen en la evolución posquirúrgica. Los factores vasculares (irrigación natural y accesoria luego de la cirugía) también son elementos determinantes.

Varias pruebas hemodinámicas objetivas intentaron establecer la posibilidad de daño vascular al momento de la prostatectomía radical con REN. Mediante ultrasonografía se constató que el 37% de los hombres con respuestas objetivas aparentemente normales antes de la intervención tenía alteración en la función vascular 1 año después de la cirugía. Más de la cuarta parte de los enfermos tenía evidencia de compromiso arterial. No obstante, las observaciones en conjunto sugieren que la lesión vascular rara vez representa un factor iniciador de DE. En forma contraria, no hay duda de que la variable neurogénica es esencial cuando la intervención involucra lesión de nervios de cuerpos cavernosos. Sin embargo, también es posible que el daño neurológico sea un determinante etiopatogénico primario en la DE. Muchos hombres con potencia sexual normal antes de la cirugía experimentan una deficiencia transitoria en la función eréctil con posterior recuperación, lo cual sugiere un fenómeno de «neuropraxia». En este contexto, la recuperación de la erección después de la cirugía coincide con la regeneración de nervios periféricos luego del daño inicial. El concepto de neuropraxia sugiere que el nervio es dañado pero que permanece intacto y se repara y recupera en días o semanas, de manera opuesta a lo que ocurriría en el caso de verdadera disrupción neurológica que involucra un tiempo de regeneración mucho más prolongado. Otros hechos importantes en este sentido tienen que ver con que los varones más jóvenes (de menos de 60 años) generalmente recuperan la función eréctil mejor y más rápido que las personas de más edad, aun después de ser sometidos a una técnica quirúrgica equivalente. Esta diferencia podría explicarse por la mayor capacidad biológica de la recuperación neuromuscular en las personas más jóvenes. En concordancia con los conocimientos neurobiológicos actuales luego de lesión nerviosa mayor, las fibras del nervio distales al sitio de

daño sufren un proceso denominado degeneración *Walleriana*, con interrupción normal de las conexiones del tejido nervioso y localizaciones blanco en el cuerpo cavernoso y con desestabilización de las funciones regulatorias neurológicas normales. Paralelamente ocurren modificaciones metabólicas que pueden originar mayor destrucción tisular. En muchos hombres sometidos a cirugía fue posible observar cambios fibróticos y atróficos y, microscópicamente, se detecta degeneración de las terminales nerviosas en el tejido eréctil y deterioro del músculo liso con infiltración con colágeno. Estas modificaciones complican la recuperación de la función normal y predisponen a la aparición de disfunción veno-oclusiva.

Tratamiento médico

Existen varias estrategias posibles de tratamiento, tales como supositorios intrauretrales, inyecciones intracavernosas y distintos dispositivos protésicos peneanos. La administración por vía oral de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa -como citrato de sildenafil- se basa en la liberación de óxido nítrico en los cuerpos cavernosos. Para ello es fundamental que las estructuras nerviosas permanezcan indemnes

luego de la intervención.

También es probable que la lesión nerviosa esté involucrada en las sensaciones de dolor que refieren muchos hombres en asociación con el uso de agentes farmacológicos que contienen drogas vasoactivas -prostaglandinas- para la inducción de la erección. Se sabe que los mediadores inflamatorios sensibilizan a los nociceptores y desencadenan hiperalgesia luego de la lesión nerviosa. La descripción de dolor luego de la administración de alprostadil (prostaglandina E₁) por cualquier vía probablemente tenga que ver con la neuropatía aguda de los nervios y de sus terminaciones en el pene.

Conclusiones

Los avances en la posibilidad de realizar prostatectomía radical con REN se han reflejado en una mayor probabilidad de recuperación de la función eréctil luego de la cirugía. Aun así, muchos hombres presentan DE posquirúrgica persistente como efecto adverso de la operación. La mejor comprensión fisiopatológica de los mecanismos que regulan la erección seguramente se traducirá en mayores beneficios en el futuro cercano.

8 - Enfermedad de Peyronie: Revisión

Gholami SS, González-Cadavid NF, Lin CS y colaboradores

Knuppe Molecular Urology Laboratory, Department of Urology, School of Medicine, University of California, San Francisco, EE.UU.

[*Peyronie's Disease: A Review*]

The Journal of Urology 169:1234-1241, Abr 2003

Se dispone actualmente de mejores métodos de diagnóstico y tratamiento para abordar la enfermedad de Peyronie.

Introducción

La enfermedad de Peyronie (EP) consiste en una deformidad peneana adquirida (curvatura, indentación, deformación en reloj de arena o acortamiento) que ocurre durante la erección. Se observa a menudo una induración o placa palpable peneana con erección dolorosa o sin ella. Esta patología excluye la curvatura

peneana congénita y el dolor peneano sin placa o curvatura.

Incidencia y epidemiología

La edad promedio de comienzo de la EP es 53 años, con una prevalencia de 388.6/100 000 (0.4%). Puede ocurrir en asociación con contractura de Dupuytren, contracturas fasciales plantares, la timpanoesclerosis, traumatismos, maniobras uretrales instrumentales, diabetes, gota, enfermedad de Paget y el uso de betabloqueantes. También es posible un patrón familiar.

Historia natural

Se ha observado 14% de resolución espontánea, 40% de progresión y 47% de permanencia sin cambios tras 1 a 5 años de evolución de la enfermedad. El dolor asociado con la erección suele resolverse con el tiempo, pero no la deformidad. Más del 70% de los pacientes presentan efectos psicológicos adversos.

Disfunción eréctil

Esta es una manifestación común en la EP. Los cuatro factores que contribuyen a ella son la deformidad peneana grave que dificulta el coito, la presencia de pene torcido, los trastornos psicológicos o la ansiedad por el desempeño sexual, y la disfunción vascular peneana. Si la curvatura es ventral o lateral, es más dificultoso el coito. Los casos graves suelen presentar placas circunferenciales que provocan torceduras. La disfunción eréctil puede ser también secundaria a enfermedad vascular peneana concomitante, que ocurre en el 30% de los casos. Se piensa que la reducida distensibilidad de la túnica

albugínea de la placa evita la normal compresión de estas venas durante la erección.

Patogenia

El factor iniciador de la EP es probablemente el trauma. Este último, junto con el excesivo combado del pene erecto, puede provocar sangrado en los espacios subtunicales, o deslaminación tunical en el punto donde el septum se integra a la capa circular interna de la túnica albugínea. La EP ha sido también vinculada con trastornos genéticos, por su asociación con enfermedad de Paget ósea, contractura de Dupuytren y subtipos HLA específicos. También ha sido involucrado un factor autoinmune, ya que algunos pacientes tienen al menos una prueba inmunológica anormal (75.8%), alteraciones de la inmunidad mediada por células (48.5%) o alteraciones de los marcadores de enfermedad autoinmune (37.9%). Se han observado niveles anormales de anticuerpos antielastina en el suero de estos pacientes, así como también depósitos de fibrina en las placas peneanas de la EP pero no en la túnica normal o cicatrizada. También se observa infiltración perivascular adyacente a la túnica albugínea y calcificaciones visibles radiológicamente en el 30% de los pacientes. Las lesiones de la túnica albugínea producen inducción leve y transitoria de los factores de transformación de crecimiento (TGF- β 1).

Bases moleculares de la EP

Expresión de genes individuales. El TGF- β 1 ejerce un efecto pleotrópico sobre la función de los fibroblastos al aumentar la transcripción y la síntesis de colágeno, proteoglicanos y fibronectina, a la vez que aumenta la síntesis de inhibidores tisulares de la colagenasa. El TGF- β es también responsable de la excesiva formación de cicatrices y fibrosis. Es un potente inductor de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de los inhibidores de la síntesis de óxido nítrico (NO). Así, resulta una menor tasa NO/ROS, lo cual favorece la fibrosis y el pasaje de fibroblastos a miofibroblastos. La expresión del factor de crecimiento básico de los fibroblastos se encuentra aumentada en los cultivos de células obtenidas de las placas humanas del EP.

Perfiles de expresión multigénica. Los genes involucrados en la deposición de colágeno, tales como el colágeno I en sí mismo o el TGF- β 1, están estimulados, mientras que los genes involucrados en las vías que se oponen a la acumulación de colágeno (tales como la procólagenasa IV) o el inhibidor de la TGF- β 1 (tales como el decorín), se hallan inhibidos y contribuyen a la fibrosis. La inflamación crónicamente presente en la lesión se ve representada por el marcado incremento de la proteína quimiotáctica de los monocitos 1.

La proliferación de fibroblastos y su diferenciación a miofibroblastos fueron corroboradas mediante la estimulación de los genes involucrados en la proliferación celular o en el fenotipo miofibroblástico *per se*. Se observó la estimulación de tres genes, OSF-1, MCP-1 y ASMA.

Presentación clínica y evaluación

Un paciente en la fase temprana presenta típicamente un nódulo o placa, erección dolorosa o

deformidad peneana durante la erección. Los síntomas tardíos son las placas duras, la deformación peneana estable durante la erección y la disfunción eréctil. El diagnóstico es generalmente evidente en la historia clínica y sexual del paciente, así como en el examen físico. Las placas peneanas generalmente se encuentran en la superficie dorsal del pene; las placas laterales y ventrales son menos comunes, pero producen mayor dificultad coital. Puede ocurrir dolor peneano durante la erección o el coito, aunque se produce mejoría espontánea al cabo de seis meses.

La ecografía es útil para identificar el número y ubicación de las placas, así como de las calcificaciones. Si se contempla la posibilidad de injertos, es necesario efectuar ultrasonografía dúplex color, con eventual inyección intracavernosa para evaluar la función vascular y los vasos colaterales entre las arterias cavernosas y dorsal. Puede utilizarse también la cavernosometría por infusión dinámica.

Tratamiento

El tratamiento de la EP debería ser conservador. Se han utilizado diferentes métodos para tratar esta patología, incluidos radiación por ortovoltaje, ultrasonido, diatermia por onda corta, laserterapia y litotripsia por ondas de choque, entre otros recursos.

Tratamiento médico. Los agentes sistémicos orales incluyen el aminobenzoato de potasio, el tamoxifeno, la acetil-L-carnitina, la colchicina y la vitamina E. En un estudio no controlado, la colchicina produjo mejoría de la curvatura peneana en aproximadamente 50% de los pacientes tratados, aunque sus efectos colaterales y gastrointestinales con diarrea ocurrieron en 33% de los pacientes. También reduce los recuentos de células sanguíneas y aumenta las enzimas hepáticas. Se la utiliza en dosis de 0.6 a 1.2 mg/día durante la semana 1 de tratamiento, seguida de un incremento de 1.8 a 2.4 mg/día por tres meses.

El aminobenzoato de potasio podría reducir la génesis fibrosa al disminuir la serotonina, incrementando el consumo tisular de oxígeno y la actividad de la monoaminooxidasa. Se han informado tasas de éxito superiores al 50%, en dosis de 20 g/día por tres meses. Su efecto colateral más frecuente es malestar gastrointestinal.

El tamoxifeno parece producir beneficios entre leves y moderados al facilitar la liberación de TGF- β de los fibroblastos. Se lo utiliza en dosis de 20 mg, 2 veces por día, con mínimos efectos colaterales como malestar gastrointestinal y alopecia.

La acetil-L-carnitina (1 g/dos veces por día) parece más efectiva que el tamoxifeno, y podría presentar menos efectos colaterales.

La vitamina E es utilizada con frecuencia para tratar la EP en dosis de 200-300 mg/día, aunque su efectividad es controversial.

Terapia intralesional. Se ha intentado la inyección de esteroides, bloqueantes de los canales de calcio, interferones, colagenasa purificada de clostridios y la metaloproteína orgoteína. Algunos autores han informado respuestas positivas a corto plazo con el uso de esteroides, aunque éstos pueden producir varios efectos colaterales locales, incluida atrofia local

y adelgazamiento dérmico. Debería reservarse este tratamiento para las placas con dolor recalcitrante, pero no se aconseja su uso para corregir la curvatura.

El verapamilo es un bloqueante cálcico que mejora aproximadamente el 40% de los casos de curvatura, incrementando el desempeño sexual; se ha descrito el cese de la progresión de la enfermedad en el 80% de los casos. Los bloqueantes cálcicos afectan la expresión de citoquinas asociada con las fases iniciales de la cicatrización de las heridas y la inflamación, aumentando la actividad proteolítica de la colagenasa. Se inyectan múltiples dosis de 10 mg cada 2 a 4 semanas por 12 veces. Los principales efectos colaterales son dolor y equimosis. El verapamilo es la terapia intralesional preferida en la actualidad.

La colagenasa purificada de clostridios ejerce efectos beneficiosos leves a moderados, a través de la alteración del contenido de colágeno de la placa peneana.

La metaloproteína antiinflamatoria orgoteína ha sido utilizada en Europa, y se informaron beneficios subjetivos cercanos al 80% al 90%. Sin embargo, fue retirada del mercado en varios países del continente debido a su alta toxicidad.

Terapia tópica. Se ha informado mejoría de 60% a 80% mediante medicación transdérmica con facilitación electromotora de la absorción. Las drogas utilizadas son la orgoteína, la dexametasona y la lidocaína, así como el verapamilo.

También se propuso la utilización de ondas de choque locales, con informes de tasas de mejoría superiores al 50%.

Tratamiento quirúrgico. El tratamiento quirúrgico se reserva para aquellos pacientes con curvatura o estrechamiento peneanos graves que interfieren con la relación sexual. La reconstrucción peneana debería abordarse una vez que la enfermedad se ha estabilizado, generalmente 12 a 18 meses después de su comienzo. Actualmente, los implantes peneanos se reservan para pacientes con EP y disfunción eréctil grave concurrente que no responde al tratamiento médico. El tratamiento quirúrgico se divide en tres categorías: acortamiento de la túnica, alargamiento de la túnica y procedimientos protésicos.

El acortamiento de la túnica es efectuado en el lado convexo del pene y opuesto a la placa. Es más apropiado para pacientes con buena función eréctil, adecuada longitud peneana y sin estrechamiento o deformación en reloj de arena. Con la técnica de una escisión elíptica, se ha informado recuperación de la capacidad coital en el 82%. Las complicaciones incluyen acortamiento peneano, disfunción eréctil, hematomas peneanos, estrechamiento o indentación del pene, lesión uretral, herniación, granulomas, entumecimiento del glande y fimosis.

Una modificación al procedimiento anterior consiste en efectuar incisiones longitudinales múltiples pequeñas o una única, más larga, sobre la túnica albugínea, para luego cerrarla horizontalmente, corrigiendo así el ángulo de curvatura. Se han informado tasas de éxito de 79% a 95% con este método, aunque sus complicaciones son similares a las de la técnica elíptica.

Otros autores describieron una técnica simplificada de corrección de la curvatura peneana empleando suturas para lograr plicas en la túnica. Estas se logran inyectando papaverina en el cuerpo cavernoso para mantener el pene erecto durante la cirugía.

Las técnicas de alargamiento de la túnica involucran el uso de técnicas reconstructivas para alargar el lado acortado y curvado, rectificando el pene; esto se logra incidiendo o escindiendo la placa en el lado corto del pene, y colocando un injerto para cubrir el defecto. Estas técnicas se utilizan en pacientes con curvaturas más graves, con angostamiento o deformación en reloj de arena, y son dificultosas.

Se han utilizado variados materiales para injertos en la túnica, tales como intestino delgado, fascia, o materiales sintéticos como el poliéster. Actualmente se utilizan la submucosa proveniente de intestino porcino y pericardio humano.

Cirugía protésica. El uso de prótesis en pacientes con EP se reserva para casos de disfunción eréctil grave que no responden al tratamiento médico. La colocación de la prótesis puede muchas veces corregir *per se* la curvatura peneana. Se utilizan cilindros CX o Ultrex®.

Conclusiones

Los avances en la investigación básica de la cicatrización de las heridas y la formación de cicatrices han ayudado a comprender la fisiopatogenia de la EP. Así, esta patología avanza hacia la detención y reversión de la fibrosis y la formación de cicatrices responsables de la enfermedad. El manejo inicial de esta enfermedad debería ser conservador, con terapia expectante y manejo médico. Una vez que se estabilizan la curvatura y la placa peneanas, los pacientes con deformidades graves pueden ser sometidos a corrección quirúrgica de la curvatura, en dependencia de los síntomas y las molestias. La correcta selección de los pacientes es fundamental para el éxito del tratamiento.



9 - Aspectos Urológicos de la Andropausia

Stas SN, Anastasiadis AG, Fisch H y colaboradores

Department of Urology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, Nueva York, EE.UU.

[Urologic Aspects of Andropause]

Urology 61:261-266, 2003

El envejecimiento que afecta al varón se acompaña de una declinación progresiva en el nivel sérico de andrógenos; el diagnóstico de andropausia debe estar basado en criterios clínicos y de laboratorio.

Introducción

El aumento sustancial de la expectativa de vida durante el último siglo constituye un fenómeno inevitablemente asociado con mayor proporción de pacientes de edad avanzada y, por lo tanto, de sus patologías características. Los problemas de la salud relacionados con el envejecimiento incluyen -entre otros- la declinación gradual de la función gonadal. Este aspecto ha recibido gran atención en los últimos tiempos. El término andropausia, refieren los autores, no es fisiológicamente correcto, dado que, a diferencia de lo que ocurre en las mujeres, los hombres no sufren deterioro gonadal absoluto y universal. Por ello, algunos investigadores han sugerido otras denominaciones, como *partial androgen deficiency in the aging male* (PADAM).

Estudios recientes intentaron establecer con precisión el papel de la terapia hormonal con andrógenos en hombres con hipogonadismo; pero los resultados aún no son concluyentes y el posible impacto adverso de la terapia sobre la biología prostática ha despertado particular preocupación.

A partir de una búsqueda de artículos en MEDLINE, los expertos definen algunas de las características más importantes a tener en cuenta en el diagnóstico y tratamiento de la PADAM.

Andropausia

La testosterona, principal hormona androgénica en la sangre, es producida en su mayor parte por las células de Leydig de los testículos. Sólo un 1% se encuentra en forma libre; el 11% al 59% está unido a albúmina y el 40% al 88% a la globulina de unión de hormonas esteroides. La testosterona disponible incluye la fracción libre y la unida a albúmina. Todas las fracciones hormonales disminuyen con la edad. Sin embargo, debido al incremento de la globulina de unión a hormonas esteroides durante el envejecimiento, el descenso de testosterona libre es más marcado que el de testosterona total. A los 80 años, la concentración promedio de la hormona es aproximadamente el 60% de la que se mide en sujetos de 20 a 50 años.

La disminución de la testosterona con el paso del tiempo involucra al eje entre hipotálamo-hipófisis-gónadas, y a otros múltiples factores. En edades

avanzadas el número de células de Leydig se reduce y se altera y las modificaciones en el eje contribuyen aún más a la disminución de la producción de testosterona. En hombres de edad avanzada no hay aumento de hormona luteinizante en respuesta al estado hipoandrogénico, lo cual genera hipogonadismo hipogonadotrófico. Otros elementos de influencia son factores genéticos, obesidad, dieta, estrés, depresión, patologías crónicas, enfermedad hepática crónica, apnea del sueño y artritis reumatoidea. Los glucocorticoides, el tabaquismo y el consumo de alcohol también pueden incidir en la concentración plasmática de testosterona.

El descenso de la testosterona en sangre se acompaña de menor potencia y libido, de cambios en el humor -como depresión, irritabilidad y ansiedad-, fatiga crónica y alteraciones del sueño, descenso de la masa magra y de la fuerza muscular, cambios en la distribución de las grasas, descenso de la densidad mineral ósea y regresión de las características sexuales secundarias. El diagnóstico de PADAM se basa en la existencia de algunos o de todos estos síntomas en combinación con bajo nivel de testosterona libre o biodisponible.

Envejecimiento y fertilidad

Durante el envejecimiento los testículos sufren modificaciones histológicas, esencialmente disminución del número de células de Leydig y de Sertoli, engrosamiento de la membrana basal y lesiones arterioescleróticas. Sin embargo, los datos acerca de los efectos de la edad sobre los parámetros del semen han sido contradictorios. El envejecimiento no parece influir en la capacidad de fertilización del esperma y la edad avanzada del padre no influye adversamente en la evolución de la gestación. No obstante, el envejecimiento se asocia con declinación de la fecundidad.

La administración crónica de testosterona en dosis fisiológicas suprime la producción de esperma al bloquear la secreción de gonadotropinas. Luego de 6 meses de tratamiento intramuscular con testosterona el 65% de los hombres se torna azoospermico.

Edad, andrógenos y función sexual

El envejecimiento se acompaña de alteraciones graduales en la respuesta sexual. La erección es menos rígida y se retrasa; el orgasmo es menos intenso, hay detumescencia más rápida y prolongación del período refractario. Se considera que la testosterona estimula primariamente la libido a nivel del sistema nervioso central.

La disfunción eréctil -incapacidad de lograr y mantener una erección adecuada para llevar a cabo una relación sexual satisfactoria- es un problema frecuente en pacientes de edad avanzada; hay controversia en relación con el papel de los andrógenos en este aspecto. En ratas, la castración se ha asociado con apoptosis de las células de la cavernosa y esponjosa del pene, efecto que se revierte con la administración de testosterona. Sin embargo, aunque la tumescencia peneana nocturna se inhibe cuando hay deficiencia de andrógenos, las erecciones en respuesta a un estímulo visual erótico parecen ser parcialmente independientes de los andrógenos.

Korenman y col. no hallaron en su investigación diferencias en la concentración sérica de testosterona biodisponible en varones ancianos con o sin disfunción eréctil. Por ello, han sugerido que la alteración sexual y el hipogonadismo secundario son dos fenómenos comunes independientes que ocurren durante el envejecimiento.

Asimismo, el *Massachusetts Male Aging Study* no halló correlación significativa entre la disfunción sexual y el nivel de testosterona en plasma (libre, unida a albúmina o total); sólo el descenso de dehidroepiandrosterona se asoció con alteración sexual. Diversos estudios sugieren que la concentración de testosterona en el límite inferior normal es suficiente para mantener la actividad sexual.

El tratamiento de varones con función gonadal normal con testosterona se asocia con mayor rigidez del pene, pero no con modificaciones en la circunferencia o en la frecuencia de erecciones nocturnas. En cambio, en hombres con hipogonadismo, mejora la libido y el rendimiento sexual. En casi 250 enfermos tratados con testosterona transdérmica durante 5 meses se comprobó mejoría en el deseo sexual, en el nivel de satisfacción de la pareja y en la funcionalidad sexual global (tratamiento de 30 días en promedio).

Por el contrario, la administración de citrato de clomifeno para elevar el nivel endógeno de testosterona en hombres con disfunción gonadal no se acompañó de mejoría subjetiva ni objetiva del rendimiento sexual. Además, a menos que la deficiencia de testosterona sea importante (testosterona libre de menos de 7 a 8 pg/ml), el tratamiento de reemplazo no mejora sustancialmente el índice de éxito del sildenafil en sujetos con disfunción eréctil e hipogonadismo. Debe recordarse, añaden los expertos, que la deficiencia de andrógenos, particularmente en pacientes de edad avanzada, no es la causa más frecuente de disfunción eréctil. Los problemas vasculares, neurológicos y psicológicos, y también factores iatrogénicos, contribuyen a la patología y reducen los beneficios que pueden lograrse con la terapia de reemplazo androgénica.

Terapia con testosterona y próstata

El desarrollo de la próstata y del resto de las estructuras sexuales secundarias masculinas depende de los andrógenos. La próstata culmina su desarrollo sólo después de la pubertad en presencia de niveles normales de testosterona en suero y de 5- α -reductasa tipo II, enzima que transforma la testosterona en su metabolito activo, dihidrotestosterona. A su vez, la funcionalidad normal de la glándula requiere la presencia de receptores funcionales para andrógenos. Algunos pasos de la evolución prostática neonatal parecen ser independientes de los andrógenos; se ha observado que la castración de ratones neonatos no evita por completo el desarrollo de la próstata. No obstante, el mantenimiento de la morfología y de la actividad funcional de la glándula adulta depende de los andrógenos.

Los efectos a largo plazo del tratamiento de reemplazo con andrógenos son inciertos. Entre los interrogantes que aún carecen de respuesta se encuentra el papel de los andrógenos en la aparición de hiperplasia prostática benigna (HPB) y de cáncer de próstata.

Papel de los andrógenos en la patogenia de la HPB y del cáncer de próstata

La prevalencia de la HPB, una entidad claramente asociada con el envejecimiento, aumenta del 8% en la cuarta década de la vida a más del 70% en la séptima. La evidencia disponible sugiere que probablemente se inicia antes de los 30 años en respuesta a factores ambientales y genéticos; pero el papel de los andrógenos en este proceso todavía no ha sido esclarecido por completo. La HPB se origina en la zona de transición de la próstata, la región de mayor sensibilidad hormonal. El cociente entre estrógenos y andrógenos aumenta con el envejecimiento a consecuencia de la declinación gradual en el nivel de andrógenos respecto del de estrógenos. Este cambio podría ser un factor contribuyente adicional en el proceso de la HPB.

En la etiología del cáncer de próstata intervienen múltiples factores; entre ellos, hormonales, genéticos y ambientales. A pesar de la abundante investigación al respecto, el papel de los andrógenos en este contexto continúa siendo incierto. El estudio de Carter y col. no observó diferencias importantes en la concentración ajustada por edad de hormona luteinizante, de globulina de unión a hormonas sexuales y de testosterona libre entre individuos con cáncer de próstata y aquellos que no lo presentaban. Otro estudio longitudinal, en cambio, reveló una fuerte correlación entre el riesgo de cáncer de próstata y los niveles elevados de testosterona en suero. También se ha observado una amplia variación racial en el riesgo, probablemente como consecuencia de diferencias en la biosíntesis y el metabolismo de la hormona.

Efecto de la terapia con testosterona sobre el inicio de la HPB y del cáncer de próstata

Estudios transversales y longitudinales mostraron que la administración de testosterona en varones con menor función gonadal incrementa el volumen de la glándula, especialmente a expensas de la zona central. Sin embargo, este incremento del volumen prostático con la terapia de reemplazo con testosterona no parece ser clínicamente relevante. Por ello, la mayoría de los grupos sostiene que la HPB no obstructiva no constituye una contraindicación para este tratamiento. Si bien no se ha demostrado que la administración de testosterona en varones con hipogonadismo aumente el riesgo de cáncer, la prolongada historia natural de la neoplasia y el tiempo limitado de observación postratamiento hormonal no han permitido hasta el momento establecer la seguridad de esta terapia a largo plazo.

Efectos de la testosterona sobre el cáncer de próstata preexistente

El cáncer de próstata constituye una contraindicación para el uso de testosterona. Hay evidencia de que el tratamiento hormonal puede promover la progresión de focos neoplásicos subclínicos, probablemente muy frecuentes en hombres de edad avanzada; de modo que es imprescindible descartar cáncer antes del inicio del tratamiento y monitorear al enfermo en forma seriada. Se recomienda el examen digital rectal y la medición de antígeno prostático específico (APE) antes del tratamiento y a los 3 y 6 meses de su comienzo, para

luego realizar controles anuales. El nivel de APE debe valorarse muy pronto después del inicio del tratamiento, siendo que puede contribuir a identificar cáncer de próstata no detectado, el cual podría comportarse en forma agresiva luego de la terapia de reemplazo hormonal. En este contexto, los preparados hormonales de depósito pueden ser problemáticos, dado que los picos hormonales asociados podrían asociarse con progresión tumoral. El uso de gel o parches se asocia con un patrón de liberación más fisiológico.

Efecto de la deficiencia de andrógenos y del tratamiento de reemplazo

La concentración sérica de APE se modifica con el envejecimiento, el volumen de la próstata y la presencia de tumor. En hombres jóvenes que inician terapia de reemplazo con testosterona deben considerarse los umbrales en función de la edad. Sin embargo, los varones con hipogonadismo no tratado pueden tener una concentración sérica inferior de APE respecto de los controles. En ellos, la administración de testosterona se asocia con incremento del nivel de APE hacia valores normales.

En un estudio que abarcó a 77 pacientes con hipogonadismo no tratado, con hallazgos normales en el examen digital rectal y con nivel de APE por debajo de los 0.4 ng/ml, se detectó cáncer de próstata por biopsia en el 14% de la cohorte global analizada y en el 29% de los hombres mayores de 60 años. Algunos grupos consideran, por lo tanto, que es adecuado realizar una biopsia de próstata antes de comenzar el tratamiento hormonal, particularmente en pacientes de edad avanzada. Otros, en cambio, no concuerdan con esta

conducta y sólo indican biopsia cuando se detectan anomalías en el examen digital rectal o cuando los niveles de APE se elevan rápidamente luego de comenzada la terapia de reemplazo.

Un avance importante y promisorio en este contexto es la producción de moduladores específicos de los receptores de andrógenos, los cuales constituyen una nueva familia de moléculas no esteroideas sintéticas con actividad preferencial selectiva sobre los receptores de ciertos órganos -músculo, hueso y sistema nervioso central-. Dado que no se trata sustratos de la 5- α -reductasa, no son transformados a dihidrotestosterona ni ejercen efectos proliferativos sobre la glándula.

Otros posibles efectos adversos de la terapia de reemplazo con andrógenos

Los andrógenos pueden asociarse con efectos no deseados en múltiples órganos. La testosterona estimula la producción renal de eritropoyetina, fenómeno que se asocia con policitemia. Asimismo, puede exacerbarse la apnea del sueño; y haber aumento de la masa ósea y la masa magra, mientras se produce disminución de la masa grasa.

Conclusiones

Varios estudios, comentan los expertos, han sugerido que la terapia de reemplazo con testosterona beneficia el rendimiento físico, funcional y sexual. La testosterona se acompaña de una elevación en el nivel de APE y del volumen de la glándula, especialmente en la región central. Se requiere, concluyen los autores, investigación a largo plazo para establecer con certeza el impacto de la terapia de reemplazo sobre la próstata y otros órganos.

10 - Inmunoterapia en Cáncer Renal

Bleumer I, Oosterwijk E, De Mulder P y colaboradores

Department of Urology, University Medical Center, St Radboud, Nijmegen, Países Bajos

[Immunotherapy for Renal Cell Carcinoma]

European Urology 44:65-75, 2003

Hasta el momento son pocas las estrategias terapéuticas eficaces contra el carcinoma metastásico de células renales; no obstante, la evidencia disponible parece indicar que algunos pacientes se benefician con ciertas formas de inmunoterapia.

Introducción

Epidemiología y clínica. El carcinoma de células renales (CCR), que constituye el 2% al 3% de todos los

cánceres, es la neoplasia renal más común y la tercera en frecuencia entre los tumores urológicos. El CCR afecta predominantemente a varones y presenta mayor incidencia durante la sexta década de la vida. Datos recientes revelan que la frecuencia de CCR está en aumento; la información proveniente del *Connecticut Tumor Registry* muestra un incremento, para ambos sexos, de 6 veces en la incidencia de la neoplasia entre 1935 y 1989. Se han descrito numerosos factores de riesgo de CCR; entre ellos, tabaquismo y peso corporal, así como exposición a asbestos o ciertos químicos, las tiazidas e infecciones del tracto urinario.

La clásica tríada sintomática de Virchow (masa abdominal, dolor y hematuria macroscópica) actualmente se observa sólo en el 5% de los enfermos; es más común que la enfermedad se presente con fatiga, pérdida de peso, decaimiento, fiebre o sudoración nocturna. Sin embargo, más del 50% de los casos es diagnosticado de manera accidental. En esta situación, en general, los tumores son de reducido tamaño, se encuentran confinados a la cápsula renal y se asocian con mejor evolución.

Sistemas de estratificación y factores pronósticos. La selección de la mejor opción de terapia obliga a disponer de un buen sistema de clasificación. A lo largo del tiempo se han utilizado paralelamente varios

esquemas, pero desde 2002 se acepta el sistema internacional TNM (*tumor-node-metastasis*); éste considera la extensión anatómica de la neoplasia y reconoce 4 divisiones: 1) T1N0M0; 2) T2N0M0; 3) T3N0-1M0 y T1-2N1M0, y 4) T4N0-2M0-1 y TN2M0 o TN0-1M1. El estadio tumoral es el parámetro de mayor valor pronóstico, seguido por las características nucleares propuestas por Fuhrman y col. Este último parámetro tiene particular importancia en sujetos con TNM 1 y 2, aunque todavía no hay consenso respecto del límite que separa un grado de otro.

Debido a que las metástasis del CCR se producen esencialmente por vía hematológica, se ha prestado atención a la invasión vascular como indicador de recurrencia. No obstante, cuando se realiza nefrectomía, no existen diferencias en el pronóstico entre tumores que comprometen la vena renal o la cava inferior subdiafragmática vs. tumores T2N0M0. En ausencia de invasión microvascular en sujetos sometidos a extirpación renal, en comparación con aquellos que presentan invasión de vasos, la sobrevida libre de enfermedad a 5 años se estima en 89%. Por lo tanto, la invasión microvascular parece más importante desde el punto de vista pronóstico que el nivel de compromiso venoso luego de la intervención. Este parámetro es uno de los considerados por el estudio EORTC 30955, el cual evalúa el efecto del tratamiento inmunológico adyuvante en sujetos con riesgo elevado de recurrencias.

Abordaje terapéutico en sujetos con CCR. La revisión de 3 502 enfermos con CCR metastásico (CCRM) tratados con 1 de los 72 agentes posibles de terapia reveló un índice de respuesta objetiva acumulada de sólo 2% a 6%, como consecuencia de resistencia tumoral intrínseca o adquirida. Esta resistencia se debe, en parte, a la mayor expresión del gen 1 de resistencia a múltiples drogas (MDR1 [*multidrug resistance*]) o del gen de la proteína asociada con resistencia (MRP [*resistance-associated protein*]). Se ha observado que la acumulación intracelular de drogas citotóxicas se relaciona estrechamente con alteraciones en la glucoproteína transmembrana (P-gp) codificada por cualquiera de los genes mencionados. La terapia combinada o la radioterapia no modifican sustancialmente el índice de respuesta o de sobrevida.

El CCR constituye uno de los pocos tumores cuyas metástasis pueden remitir espontáneamente luego de la nefrectomía. Esto ha motivado que se preste mayor atención a diversas modalidades de inmunoterapia, comentadas por los autores en esta revisión.

El sistema inmune

Paul Ehrlich sugirió que las células a menudo presentan transformación maligna, la cual es limitada por el sistema inmune (teoría de la vigilancia inmunológica). Los estudios más recientes indican que los linfocitos T probablemente sean las células principales en el control del crecimiento tumoral mediado por células o por anticuerpos. La activación de los linfocitos requiere la expresión de pequeños péptidos en el contexto de moléculas del sistema de histocompatibilidad (MHC [*major histocompatibility complex*]). El complejo MHC-péptido (antígeno asociado con tumor [TAA, *tumor-associated antigen*]) es reconocido por el receptor de los linfocitos T. La respuesta humoral antitumoral está regulada

esencialmente por anticuerpos que intervienen en mecanismos de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (ADCC [*antibody dependent cellular cytotoxicity*]). En la lisis celular por ADCC participa la interacción entre la región Fc de la inmunoglobulina unida al antígeno y el receptor de Fc γ en la superficie de las células efectoras -neutrófilos, macrófagos y células asesinas naturales (NK). Se sabe que la interacción entre las células NK con IgG mediante el Fc γ RIII induce una serie de eventos intracelulares que culmina con ADCC y con la liberación de varias citoquinas importantes en el proceso de eliminación del tumor.

Inmunoterapia inespecífica

Los interferones (IFN) son citoquinas que se encuentran a baja concentración plasmática en condiciones fisiológicas. Su expresión aumenta notoriamente en respuesta a numerosos estímulos; hay 3 tipos de IFN: α , β y γ . Si bien no se ha establecido con precisión el mecanismo de acción antitumoral, se supone que algunos de ellos estimulan la fagocitosis de los macrófagos y aumentan la expresión de antígenos MHC. Algunos probablemente también tengan propiedades antitumorales directas.

El estudio del *Medical Research Council Collaborators* (MRC) evaluó el efecto del IFN- α en dosis de 10 millones de unidades 3 veces por semana en comparación con acetato de medroxiprogesterona; la primera modalidad de tratamiento se asoció con mejoría del 12% en la sobrevida al año. Otra investigación mostró que el IFN- α con vinblastina es superior al quimioterápico solo.

El ácido 13-*cis*-retinoico (CRA [*cis-retinoic-acid*]), un derivado de la vitamina A, aumenta marcadamente la diferenciación y proliferación de células normales y neoplásicas y podría tener efectos sinérgicos combinado con el IFN- α . Sin embargo, si bien hubo un elevado índice de respuesta con la terapia combinada, no se observaron diferencias notables en el tiempo promedio de sobrevida (15 meses para todos los pacientes).

Interleuquina-2. La interleuquina (IL)-2 es producida, fundamentalmente, por linfocitos T CD4+ pero también por CD8+ y por células NK. Las células NK liberan una diversidad de citoquinas en respuesta a la IL-2; entre éstas se encuentran IFN- α , factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF [*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*]). El efecto final es la inducción de linfocitos asesinos activados por citoquinas (LAK [*lymphokine-activated killer*]), la maduración de células presentadoras de antígenos (APC [*antigen presenting cells*]) y el incremento de la actividad ADCC. En 1995 se publicaron los resultados de un estudio en 255 enfermos con CCRM que recibieron dosis elevadas de IL-2 por vía intravenosa. El elevado índice de respuesta determinó que la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobara el uso de la citoquina para el tratamiento de pacientes con CCRM. Pero este tratamiento se ha asociado con múltiples efectos adversos -como hipotensión, edema pulmonar y disfunción renal- y con mortalidad de hasta un 4%, por lo que actualmente se evalúa el efecto de la IL-2 en distintos esquemas y por vía subcutánea. Los resultados de estudios preliminares sugieren un descenso importante de la toxicidad.

Terapia combinada. En estos enfermos se evaluó el efecto de diversas formas combinadas de terapia, por ejemplo IL-2 más IFN- β o IFN- γ más GM-CSF. Un ensayo que comparó la eficacia de la IL-2, IFN- α o ambos simultáneamente demostró mejor respuesta con esta última opción. El índice de sobrevida libre de eventos al año fue del 15%, 12% y 20% con IL-2, IFN- α o terapia mixta (diferencias no significativas).

Si bien la quimioterapia en CCRm no parece ejercer un impacto positivo sobre la evolución, la información preclínica sugiere efectos sinérgicos entre el 5 fluoruracilo, IFN- α e IL-2. En un ensayo prospectivo que contó con 78 participantes con CCRm y que comparó la eficacia de esta triple terapia *versus* tamoxifeno se observó para el primer caso un índice de respuesta objetiva del 39.1%, mientras que no se registraron remisiones en el grupo de pacientes que recibió tamoxifeno. No obstante, los resultados no han sido reproducidos por otros grupos de investigación.

Eficacia a largo plazo de la inmunoterapia inespecífica. La evidencia disponible sugiere que la terapia basada en citoquinas puede inducir respuestas duraderas en grupos seleccionados de pacientes. En este contexto, es muy importante la identificación de factores pronósticos y predictivos de respuesta. En principio, los enfermos en buen estado general, aquellos con una única metástasis y con un intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento sistémico mayor a los 24 meses, parecen ser los que logran una mayor sobrevida. Dos estudios revelaron que la nefrectomía antes de la terapia con citoquinas se asocia con beneficio evolutivo.

Terapia celular adoptiva

Una manera alternativa de inducir una respuesta inmune contra las células del carcinoma renal es la transferencia de células efectoras especialmente preparadas; esta estrategia, conocida como terapia celular adoptiva, involucra a las células LAK y TIL. Las células LAK son linfocitos grandes granulares de sangre periférica que se estimulan *in vitro* mediante concentraciones suprafisiológicas de IL-2; luego se vuelven a infundir en el paciente. Las células TIL (que infiltran el tumor) incluyen células inespecíficas y linfocitos T citotóxicos específicos para el tumor. Estas células pueden aislarse de la neoplasia, expandirse *ex vivo* con IL-2 y reinyectarse en el paciente. Sin embargo, estas estrategias no parecen brindar beneficios adicionales respecto de las ya comentadas.

Una nueva forma de terapia inmune adoptiva está constituida por el trasplante de precursores hematopoyéticos alogénicos (allo-SCT [*allogeneic stem cell transplantation*]). El mecanismo de acción de este procedimiento probablemente esté relacionado con la reactividad T contra antígenos del sistema de histocompatibilidad. Dos investigaciones revelaron que el allo-SCT después de la quimioterapia sin ablación medular se asocia con reacción de injerto *versus* tumor y con un índice de respuesta objetiva del 33% al 53%; no obstante, con gran frecuencia se produce reacción de injerto *versus* huésped, con un índice de mortalidad importante. El trasplante deplecionado de células T, seguido de la infusión de linfocitos del dador, podría ser útil para revertir esta toxicidad sin alterar la eficacia antitumoral del esquema. Este procedimiento se

encuentra actualmente en estudio en enfermos con CCRm, linfoma y carcinoma colorrectal.

Inmunoterapia específica

Un subgrupo de enfermos manifiesta reacción favorable a la inmunoterapia, independientemente del esquema utilizado, pero con alta toxicidad, por lo que se intenta el empleo de células específicamente agresivas contra las células neoplásicas gracias al reconocimiento de antígenos propios de tumor. En este contexto se han obtenido resultados promisorios con células dendríticas (CD), que son las células presentadoras de antígeno más potentes. Se identificó recientemente el antígeno tumoral asociado con CCR (G250) presente en el 85% de todos los carcinomas de riñón. Este péptido podría ser, teóricamente, útil en la preparación de una «vacuna» que se asocie con citotoxicidad antitumoral específica, restringida por el HLA-DR de las células T colaboradoras. Se investiga actualmente la utilidad de CD «cargadas» con estos péptidos en la inducción de respuestas T. En este terreno también es importante considerar el tipo de CD a emplear. Para que se produzca una reacción favorable contra las células neoplásicas, las CD deben ser capaces de polarizar la respuesta colaboradora hacia un patrón Th1, efecto que se obtiene mejor con CD maduras. En cambio, las CD inmaduras parecen especialmente aptas para la captación de grandes cantidades de antígenos. Un ensayo clínico preliminar confirmó la seguridad de la vacuna preparada con células inmaduras cargadas con un lisado de CCR.

Se ha identificado recientemente un nuevo subgrupo de CD de origen plasmocítico (CD2), con un único fenotipo y capacidad de liberar grandes cantidades de IFN- α . Además, las CD2 son capaces de inducir la producción de IFN- γ o IL-4 por linfocitos Th1 o Th2, respectivamente; y parecen mucho más potentes que las CD de origen monocítico, aunque aún debe evaluarse su aplicabilidad en la terapia antitumoral.

Anticuerpos monoclonales. La especificidad de la unión entre antígeno y anticuerpo es la base del desarrollo de sustancias que pueden conducir agentes tóxicos o radiactivos contra el tumor. La FDA ha aprobado recientemente varios anticuerpos monoclonales para el tratamiento de diversos cánceres -linfoma no Hodgkin, cáncer de mama y CCR (WX-G250)-. Se constató en 16 pacientes que el anticuerpo monoclonal WX-G250 marcado se acumulaba con gran afinidad en la neoplasia; asimismo, se ha observado que pueden administrarse con seguridad dosis de hasta 60 mCi/m². La investigación en marcha dará resultados definitivos en este sentido; todo parece indicar que la inmunoterapia con WX-G250 tiene la capacidad de modular la historia natural del CCRm.

Terapia génica. La terapia génica en cáncer incluye 2 estrategias: de corrección e inmunoterapia. El objetivo de la primera modalidad es corregir un defecto genético, causa de una enfermedad en particular. La mayoría de los estudios de terapia génica en cáncer incluye la destrucción de células malignas y, paralelamente, la inducción de una respuesta inmune antitumor. Esta última estrategia abarca la transferencia directa de genes y la de células preparadas *ex vivo*. En cualquier caso, el objetivo es aumentar la producción de ciertas citoquinas, por ejemplo IL-2, que *in situ* se asociaría con menos efectos adversos que cuando se la administra por vía sistémica.