

Expertos Invitados

<<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>>

Artículos originales e inéditos expresamente escritos para SIIC por médicos de renombre internacional. La información editorial complementaria puede consultarse en las páginas de siicsalud dedicadas a los autores.

1 - Infecciones Urinarias y Vaginales Tratadas con Probióticos



Dr. Gregor Reid
Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Función que desempeña: Profesor de Microbiología e Inmunología, University of Western Ontario y Lawson Health Research Institute, London, Ontario, Canadá.
Otro trabajo de su autoría: «*Lactobacillus* strains and vaginal ecology», *JAMA* 287:1940-1941, 2002.

Desde la publicación de mi trabajo acerca de la terapia probiótica y las comidas funcionales para la prevención de las infecciones del tracto urinario,¹ se han publicado varios estudios importantes sobre el tema. La revisión original documentó los fundamentos del empleo de probióticos contra los uropatógenos, la mayor parte de los cuales siguen una vía ascendente: desde un origen intestinal/rectal hacia la vagina y, desde allí, por la uretra hasta la vejiga. La ingesta de probióticos («microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas confieren un beneficio para la salud del huésped»)² puede conducir a que éstos no sólo compitan con la ascensión de patógenos intestinales sino también se abran paso hacia la vagina desde el recto, ayudando a proteger al huésped.

Dos estudios han mostrado ahora que el uso de tales probióticos orales puede lograr cierto grado de restauración y mantenimiento de la flora vaginal normal y, en algunos casos, erradicar la vaginosis bacteriana asintomática.^{3,4} Estos resultados han sido confirmados por un extenso estudio aleatorizado con control placebo, el cual también mostró disminución significativa de levaduras y coliformes en la vagina (inédito). Los hallazgos son importantes, y la tipificación molecular ha verificado que las dos cepas, *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 y *Lactobacillus fermentum* RC-14, colonizaron la vagina en varias mujeres. Desde mi punto de vista, el punto crítico no es que estas dos cepas colonicen en todos los casos, sino que su ingestión ayude a que la flora de la persona despliegue sus propias defensas, quizás a través de citoquinas inflamatorias y de la slgA para prevenir la infección. No todas las cepas de probióticos pueden hacer esto, por cierto; el *L. rhamnosus* GG, una cepa que ha demostrado eficacia para reducir la morbilidad del tracto intestinal, fue incapaz de reducir la tasa de recurrencia de infecciones del tracto urinario, tal como fue mostrado en un estudio de tres brazos, mientras que el jugo de

arándano agrio sí lo logró.⁵

Yo había propuesto que, en algunos pacientes, los patógenos necesitan «sembrar» continuamente la vejiga para que la infección permanezca, y que una vez que «el suministro» o «los refuerzos» vaginales se agotan, la infección puede resolverse. No he visto respuesta alguna a esta propuesta, pero será interesante observar si puede explicar alguno de los casos conocidos de resolución de infecciones del tracto urinario sin tratamiento antibiótico.

En cuanto a los antibióticos, hay evidencia creciente de resistencia a las drogas mayores. Es entonces imperativo el uso inteligente de éstos y otros agentes, por el tiempo más corto posible para lograr el éxito y no para profilaxis. Ese último uso nunca me ha gustado particularmente, aunque entiendo que puede ser eficaz para detener ciclos repetidos de infecciones. La publicación de un estudio cuya conclusión es que la infección urinaria tiene un impacto perjudicial significativo sobre la calidad de vida⁶ demuestra más acabadamente la severidad de este problema. Con centenares de millones de mujeres padeciendo infecciones urinarias cada año, es inexplicable que las compañías farmacéuticas no hayan puesto su atención sobre las estrategias alternativas para su tratamiento.

Los probióticos son principalmente provistos en la actualidad a través de los productos lácteos, así como en píldoras o cápsulas de suplemento dietético. En el último caso, pertenecen a una zona intermedia entre la definición de alimento y la de droga. Por ejemplo, los óvulos vaginales que contienen cepas aprobadas para utilización oral como alimento, no lo son realmente cuando recubren el epitelio vaginal, y tampoco son agentes farmacológicos.

Nosotros hemos demostrado categóricamente que la inserción de *L. rhamnosus* GR-1 y una segunda cepa como el *L. fermentum* B-54 o RC-14 conduce a la colonización vaginal y a una flora saludable mejorada. Un estudio reciente mostró que los GR-1 y RC-14, aplicados mediante una cápsula vaginal, podrían colonizar a la huésped⁷ y desplazar a los patógenos de la vaginosis bacteriana (inédito). Estas cepas también produjeron metabolitos que matan a los virus en cuestión de minutos.⁷ Otros lactobacilos aislados que poseen utilidad urogenital han sido investigados en Tucumán, Argentina. ¿Por qué estas cepas vaginales naturales siguen siendo consideradas como una droga cuando constituyen una terapia natural vaginal? La respuesta podría ser que es más fácil para la burocracia tener dos secciones (alimentos y drogas) que tres (en la tercera se ubicarían los probióticos) dentro del organismo de control.

Si los probióticos realmente funcionan, ¿por qué no pueden ser considerados como un suplemento para la



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa,
abstract, full text, aprobación y patrocinio.

salud que reduce el riesgo de infecciones urinarias y vaginales? Las razones por las cuales este último punto es importante son dobles. ¿Se debe informar a los consumidores qué cepas de probióticos han demostrado efectos sobre la salud? En este mismo momento, los reclamos son muy vagos y los datos de respaldo inexistentes para la mayoría de los productos, de modo que los consumidores no pueden decir cuáles son buenos a menos que hagan una búsqueda en Medline. ¿Cuántos pacientes tienen el tiempo y las herramientas para hacer esto? La segunda razón es que los fabricantes o distribuidores prefieren tener un producto único en lugar de uno igual al de la competencia, por lo que las oportunidades de que las cepas eficaces estén disponibles para una población amplia son remotas. Siendo optimista, creo que los probióticos de precio razonable estarán disponibles en el futuro, y que las industrias farmacéutica y alimentaria tratarán de conseguir esas nuevas oportunidades de negocio. Como consumidor, espero que esto suceda pronto para que las personas puedan beneficiarse con el acceso a las cepas eficaces.

Los aspectos regulatorios y científicos de los probióticos están alcanzando finalmente la atención de varios gobiernos y agencias, incluso la FDA, los centros para el control de enfermedades, la Organización Mundial de la Salud y las Naciones Unidas. Una de las razones es el problema de la resistencia antibiótica, y la presión de Europa sobre América para dejar de usar antibióticos en los alimentos para el ganado. Tal práctica ha provocado mucha controversia durante años, y tiene justificativos científicos tenuous. Probablemente tal empleo de antibióticos cesará en Canadá dentro de unos años, excepto para el tratamiento de las infecciones. El que los probióticos puedan o no usarse para reemplazar a estas drogas y adquirir el peso que los productores parecen necesitar, es algo que está por verse. Pero la resistencia a las drogas y el ganado no son los únicos motores del cambio. Los consumidores están claramente interesados en las formas naturales de retener y restaurar la salud, y los gobiernos están desesperados por encontrar medidas para reducir la escalada en los gastos de salud.

En octubre de 2001, el gobierno argentino tuvo éxito al ejercer presión sobre la Organización de Agricultura y Alimentación (FAO) de las Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud para organizar un encuentro de expertos en probióticos. Es raro que un panel así pudiera reunirse fuera de Italia o Suiza, pero la Argentina claramente reconoció la importancia de los probióticos para sus intereses económicos agrícolas y alimentarios, así como para su sistema médico y la salud de su pueblo. La reunión produjo el primero de varios documentos sobre la base científica, la evidencia clínica y las recomendaciones para futuros estudios sobre probióticos.² Es de destacar que el panel advirtió que, a menos que una cepa específica haya sido examinada, se le demuestren propiedades de los probióticos y se evidencie que confiere beneficios clínicos al huésped, no debe ser considerada como probiótico. Esto constituye un mensaje para las compañías que venden productos con cepas no probadas en laboratorio o experimentadas en el hombre. No es suficiente sugerir que la bibliografía acerca de otras cepas se aplica a las contenidas en el propio producto. El panel también manifestó que los enterococos no son organismos probióticos convenientes,

principalmente porque puede transferir resistencia a los antibióticos e infecciones, tal como sucede en el tracto urinario. Actualmente, muchos productos probióticos para uso humano contienen enterococos.

Si un médico o un consumidor desea adquirir probióticos en Sudamérica, deben hacerse algunas preguntas básicas. ¿Qué cepas están presentes en el producto y cuánto tiempo lleva en el estante (no cuándo salió de la fábrica) al momento de usarse? ¿Dónde está la evidencia clínica de que exactamente las cepas presentes en este producto tienen un efecto beneficioso sobre las enfermedades o el uso para el cual se lo compra? ¿Dónde están las publicaciones revisadas por profesionales que delinean los mecanismos de acción de estas cepas en la forma en que son vendidas (en otras palabras, como la fórmula del producto)? ¿Qué tan a menudo el producto debe ser utilizado y qué contraindicaciones existen? Causaría sorpresa que estas preguntas puedan ser contestadas.

Conclusión

Si una mujer sufre en la actualidad episodios reiterados de infecciones urinarias hay pocas alternativas a largo plazo para el uso de antibióticos. Yo sería el primero en agradecer que se reconozca la necesidad de mayores estudios para verificar si la utilización de lactobacilos protege de infecciones urinarias, y de hecho tales estudios deben ser seguidos para comprender los mecanismos de acción involucrados. No obstante, creo que los probióticos vaginales tales como nuestras cepas y las estudiadas en Tucumán⁸ podrían restaurar la flora vaginal y evitar recidivas de infecciones urinarias, vaginitis micóticas y vaginosis bacteriana en un número significativo de mujeres. Se requieren estudios clínicos para las cepas de Tucumán, y ellos merecen el apoyo del gobierno argentino. Nuestras cepas tienen mayor cúmulo de datos para refrendar su efectividad, pero siempre se puede hacer más; es de esperar que se distribuyan como productos vaginales y suplementos dietéticos orales cuando se localicen las empresas apropiadas. Así, otros centros podrán confirmar nuestros resultados y los consumidores podrán acceder a cepas científicamente probadas en lugar de la mayoría de los probióticos actualmente presentes en el mercado. Sin embargo, aún queda por ver si alcanzarán el mercado sudamericano o cualquier otro y si los organismos de control gubernamentales mostrarán una buena predisposición para permitirlos.

Para abreviar, éstos son tiempos excitantes para la investigación y desarrollo de probióticos. Cada vez más, excelentes informes científicos muestran buenos resultados clínicos. El tiempo dirá hasta qué punto los organismos probióticos pueden prevenir la marea de enfermedad en el planeta. Pero, dada la vastedad de efectos colaterales que presentan muchos agentes farmacéuticos, los esfuerzos realizados en cuanto a la investigación e inversión valen la pena.

Advertencia

El Dr. Reid comunica que la propiedad intelectual asociada con las cepas GR-1, B-54 y RC-14 de *Lactobacillus* mencionadas en este artículo es de su pertenencia. Las cepas no han sido comercializadas.

Dr. Gregor Reid

Copyright © SIIC, 2003.

2 - Paragangliomas no Funcionantes de Riñón



Dr. José Luis Guate Ortiz

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Urología. Jefe de Servicio de Urología del Hospital «San Agustín», Avilés, Asturias, España.

Otro trabajo de su autoría: «Expression of p75^{LN^{GR}} and Trk neurotrophin receptors in normal and neoplastic human prostate», *British Journal of Urology International* 84:495-502, 1999.

* En colaboración con José Antonio Alvarez Pérez, Julio Velasco Alonso, Juan González Tuero, Ricardo Baldonado Cernuda, José Manuel Lanzas Prieto, Francisco Javier Pérez García y Ricardo Gutiérrez García.

Introducción

Los paragangliomas son tumores poco frecuentes derivados de las células de la cresta neural. Estos tumores están compuestos por dos tipos de células, las células principales o tipo I (de origen neuroectodérmico, que contienen gránulos secretorios y pueden secretar catecolaminas) y las células sustentaculares o tipo II (que son como las células satélites de los ganglios autonómicos las cuales pierden los gránulos secretorios y no secretan ni contienen catecolaminas).¹ No hay opinión unánime sobre la nomenclatura y clasificación de los tumores de los paraganglios,² lo cual ha dado lugar a diversos criterios: funcionantes y no funcionantes, únicos o múltiples, etc.³ Actualmente, el criterio más extendido es el de denominar paragangliomas a todos los tumores que tienen su origen en los paraganglios; los paragangliomas funcionantes también reciben el nombre de feocromocitomas y pueden localizarse en la glándula adrenal o en los paraganglios extraadrenales.

Los paragangliomas no funcionantes se localizan en el sistema de los paraganglios que se sitúan a lo largo de la aorta y los grandes vasos, siguiendo una distribución segmental paralela a la de los ganglios del sistema autónomo, desde la base del cráneo hasta la vejiga.³ La localización más frecuente es en la cabeza y el cuello, seguida del retroperitoneo. En el riñón se han descrito tres casos.⁴⁻⁶ La asociación de un paraganglioma retroperitoneal con un paraganglioma carotídeo es muy poco frecuente.⁷

Presentamos un caso de paraganglioma renal no funcionante asociado con un paraganglioma carotídeo diagnosticado casualmente al estudiar a una paciente por un mucocele apendicular.

Caso clínico

Mujer de 64 años que acudió al Servicio de Urgencias por cuadro de dolor abdominal, diarrea y 38 °C de temperatura. La mujer era obesa con una tensión arterial de 140/80 mm Hg. El examen físico reveló fiebre y dolor a la palpación en fosa ilíaca derecha. La analítica de rutina fue normal; incluyó hemograma y los estudios de coagulación, bioquímica sanguínea y sistemático de orina. La radiografía de tórax fue normal y la ecografía mostró una masa de 7x2 cms. comprimiendo el colon ascendente. La citología mediante aspiración con aguja fina mostró células benignas. El resto de la historia clínica

no presentó datos de interés excepto hipertensión, diagnosticada 3 años antes y que era controlada con 50 mg de hidroclorotiazida cada 24 horas. Clínicamente evolucionó de forma favorable y fue dada de alta.

Dos años más tarde la paciente acudió de nuevo al hospital refiriendo un cuadro clínico similar. La ecografía y la TAC mostraron una masa de similar tamaño y disposición que la observada dos años antes, además se vio una masa localizada en la periferia del riñón derecho de 4 cm de diámetro (figura 1).

Se intervino quirúrgicamente realizando apendicectomía y nefrectomía radical derecha. Macroscópicamente el tumor era de color grisáceo, encapsulado encontrándose la cápsula muy vascularizada. El tumor medía 4.5 cm, pesaba 30 g y estaba localizado en situación postero-superior. Anatomopatológicamente el tumor tenía una cápsula de 1 mm de espesor y estaba formado por nidos de células poligonales de citoplasma granular separadas por un rico estroma fibrovascular. Las células mostraban núcleos grandes e irregulares con ausencia de figuras mitóticas (figura 2).

El apéndice mostraba un cistoadenoma mucinoso. La glándula adrenal era normal. El estudio inmunohistoquímico del tumor reveló inmunorreactividad para la NSE en un pequeño porcentaje de células, la cromogranina A fue débilmente positiva y la inmunorreacción para el TrkA fue positiva en el 80% de las células.⁸ La S100 y las queratinas (AE₁/AE₃) fueron negativas, así como también fue negativa la inmunorreacción para p75, TrkB, TRC, NGF, BDNF, NT-3, SyP, TH y NFP.⁸

En el posoperatorio, las catecolaminas plasmáticas y la excreción urinaria durante 24 horas de ácido vanidilmandélico, metanefrinas y normetanefrinas fueron normales. No hubo modificaciones en el control de la tensión arterial. Ocho meses más tarde, la paciente consultó por el crecimiento de una masa cervicofacial izquierda. En el TAC se vio una masa localizada a nivel intercarotídeo izquierdo de 8+6+6.5 cm. La masa fue extirpada en otro hospital, y el diagnóstico fue paraganglioma de cuerpo carotídeo. El estudio inmunohistoquímico reveló que las células principales eran positivas para la cromogranina A y las células sustentaculares eran positivas para la S100. La NSE fue negativa.

Diez años más tarde el seguimiento mediante TAC, radiografía de tórax y scan óseo son normales.

Comentarios

Los paragangliomas, al igual que los ganglioneuromas y neuroblastomas, son tumores poco frecuentes que tienen su origen en las células derivadas de la cresta neural. Las simpatogonias, células que derivan de la cresta neural a nivel aorto-simpático, dan lugar a dos tipos celulares distintos: por una parte al simpatoblasto, origen del sistema simpático ganglionar, y por otra al feocromoblasto, que en realidad es un simpatoblasto que ha perdido su diferenciación nerviosa en beneficio de una diferenciación glandular. En el feto los feocromocitos se reagrupan en órganos encapsulados en la vecindad de los ganglios simpáticos. A nivel del plexo celíaco y hacia la

7ma. semana, algunos de estos ganglios entran en contacto con el esbozo de la corteza suprarrenal y darán lugar a la médula adrenal. Los otros se distribuyen en la vecindad de la aorta y de los gruesos troncos arteriales y quedan como grupos histológicos vestigiales que involucionan durante la última parte de la gestación, excepto el grupo más importante (el órgano de Zuckerkandl), que se sitúa en vecindad con la arteria mesentérica inferior y sufre atrofia y fibrosis a partir de la edad de tres años.^{3,9} En el adulto podemos encontrar tejido cromafín en muchos lugares diferentes de la médula adrenal, como en el órgano de Zuckerkandl, en asociación con plexos nerviosos simpáticos celíacos mesentéricos, renales, adrenales, hipogástrico, testicular y paravertebral. Asimismo, también se pueden encontrar en la vejiga, próstata, epidídimo¹⁰ y otros órganos, encontrándose a veces en lugares ectópicos como en el riñón.¹¹

Basados en la distribución anatómica, inervación y estructura microscópica, los paragangliomas se pueden clasificar en

- bronquioméricos, asociados con los vasos craneales y los nervios craneales
- intravagales
- aorto-simpáticos, asociados con la cadena simpática ganglionar retroperitoneal
- viscerales autonómicos.³

Han sido publicados más de 95 casos de paragangliomas retroperitoneales no funcionantes.⁹ La localización renal es rara. Estos tumores pueden infiltrar el riñón a través del hilio^{12,13} originándose seguramente del tejido paraganglionar que se encuentra con el plexo nervioso simpático que acompaña a la arteria renal; o ser metastásicos,¹⁴⁻¹⁶ o localizarse en el parénquima renal subcapsularmente. La localización subcapsular probablemente tiene su origen en tejido adrenal ectópico y da lugar a paragangliomas funcionantes^{11,17-20} y no funcionantes.⁴⁻⁶

Pocos casos publicados de paragangliomas han sido multicéntricos. Así se publicaron⁹ ocho casos de paragangliomas retroperitoneales multicéntricos; la asociación con un paraganglioma carotídeo es excepcional.⁷ En algunos casos se han descrito paragangliomas con incidencia familiar probablemente debida a un gen autosómico dominante.²¹ Los paragangliomas retroperitoneales no funcionantes tienen una predominancia discreta en varones; la edad media es de 40 años (5-79 años).⁹ Clínicamente se caracterizan por dolor abdominal o lumbar y a menudo se puede palpar una masa en el abdomen. Debido a la sintomatología, los paragangliomas funcionantes se diagnostican cuando son más pequeños mientras que los paragangliomas no funcionantes se suelen diagnosticar cuando son más grandes.^{2,22} El descubrimiento incidental de nuestro caso ha hecho que el tumor haya tenido un tamaño pequeño a pesar de ser un paraganglioma no funcionante.

Radiológicamente se han utilizado en el diagnóstico de los paragangliomas la TAC, RNM, ¹³¹I-MIBG (meta-iodobenzilguanidina) y la arteriografía. Hasta el momento, la TAC es la técnica de imagen de elección especialmente si la ¹³¹I-MIBG no está disponible en el centro donde se estudia al paciente.²

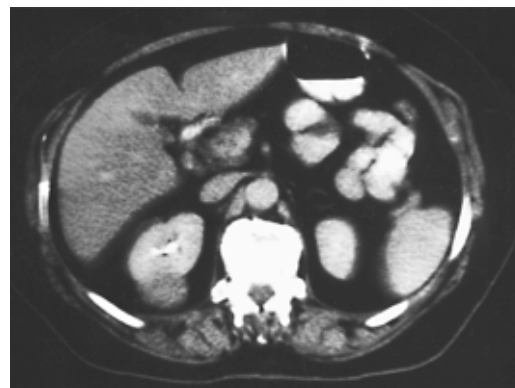


Figura 1

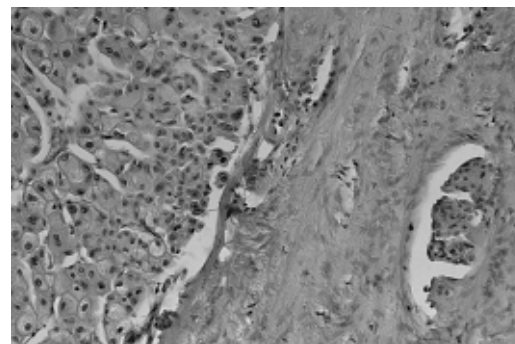


Figura 2

Histológicamente los paragangliomas se caracterizan por la presencia de gránulos almacenados en sus células principales, las cuales están separadas por células sustentaculares. Los paragangliomas no funcionantes son similares histológicamente a los funcionantes: al microscopio electrónico ambos tienen gránulos secretorios, pero en cambio, en muchos casos, en los funcionantes se pueden ver numerosos perfiles mitocondriales dilatados.²³

Inmunoquímicamente, las células principales contienen habitualmente NSE y cromogranina A, y las células sustentaculares S100. Una tinción negativa para estas sustancias no excluye el diagnóstico de paraganglioma; en cambio la tinción negativa para las queratinas sí excluye el diagnóstico de un adenocarcinoma renal. Hasta 1989 todos los paragangliomas estudiados tenían positiva la inmunorreacción para la sinaptofisina,²⁴ un anticuerpo que no es específico para los tumores neuroendocrinos.

En el caso presentado, la inmunorreacción para la sinaptofisina ha sido negativa al contrario que en otros tumores neuroendocrinos como el ganglioneuroma, el neuroblastoma y el feocromocitoma.⁸ El receptor para el NGF ha estado presente en las células sustentaculares,²⁴ lo mismo que el TrkA en las células principales.⁸

En los tumores neuroendocrinos, los criterios habituales para diferenciar los tumores en benignos o malignos no se pueden aplicar, como la atipia nuclear o la relación



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa,
abstract, aprobación y patrocinio.

núcleo/citoplasma, y por lo tanto una precisa diferenciación entre un tumor metastásico o una enfermedad multicéntrica es difícil. No obstante, la disminución o ausencia de células tipo II o sustentaculares se ha relacionado con la transformación maligna del tumor.²⁴

Inmunohistoquímicamente, en muchos casos los paragangliomas malignos no tienen inmunorreacción positiva para la S100 (1,25). Por otra parte, mediante estudios con citometría de flujo, el hallazgo de células diploides se relaciona con la benignidad de los paragangliomas.²⁶

En el TAC, los tumores neuroendocrinos malignos no presentan ninguna característica especial, aunque las masas grandes de densidad heterogénea y márgenes irregulares incrementan las posibilidades de que nos encontremos con un tumor maligno.²² El diagnóstico de malignidad puede ser hecho, con reservas, por la demostración de células tumorales en los lugares donde el tejido de los paraganglios está ausente (como, por ejemplo, en los ganglios linfáticos, hueso, hígado y pulmón),² aunque los verdaderos criterios de malignización en estos tumores son la invasión local y las metástasis a distancia.²²

En los paragangliomas retroperitoneales no funcionantes, el diagnóstico se realiza habitualmente después de la extirpación quirúrgica. La escisión amplia del tumor constituye el tratamiento de elección, y ello está justificado por la historia natural de estos tumores. Los paragangliomas malignos son sensibles a la radioterapia, pero su efectividad es limitada.² La quimioterapia con ciclofosfamida, doxorubicina y dacarbacina es activa, aunque también de una manera limitada en los pacientes con paragangliomas malignos.²⁷ El tiempo desde la extirpación del tumor hasta la aparición de metástasis es muy variable y oscila entre 0 y 12 años;^{12,6} por esta razón estos pacientes deben ser seguidos cuidadosamente durante períodos de tiempo prolongados para detectar la eventual recurrencia. Al igual que otros autores, nosotros estamos haciendo un seguimiento mediante TAC, radiografía de tórax y scan óseo.²

En conclusión, los paragangliomas son tumores poco frecuentes, en su mayor parte benignos. La diferenciación entre funcionantes y no funcionantes es básicamente clínica.

La localización a nivel renal es casi excepcional y sólo se han publicado cinco casos de paragangliomas funcionantes y tres de paragangliomas no funcionantes. Los criterios de malignidad son la invasión local y las metástasis a distancia. El tratamiento de elección es el quirúrgico y el seguimiento debe hacerse durante muchos años.

Dr. José Luis Guate Ortiz

Copyright © SIIC, 2003.

Bibliografía

1. Kliewer KE, Wen D-R, Cancilla PA, Cochran AJ: Paragangliomas: Assessment of prognosis by histologic, immunohistochemical, and ultrastructural techniques. *Hum. Pathol.*, 20:29-39, 1989

2. Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH: Extra-adrenal pheochromocytoma. *J. Urol.*, 147:1-10, 1992
3. Glenner GG, Grimley PM: Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors). In: Atlas of tumor pathology, Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2nd series, fasc. 9, pp. 13-7, 1973
4. Maar K, And Meridies R: Seltzene Nierentumoren. *Urologe A*, 15:243-245, 1976
5. Guate Ortiz JL, Alvarez Perez JA, Velasco Alonso J, Gonzalez Tuero J, Baldonado Cernuda R, Lanzas Prieto JM, Gonzalez Naranjo F: Paraganglioma renal no funcionante asociado con un paraganglioma carotídeo y un mucocele apendicular. *Arch. Esp. de Urol.*, 53:845-848, 2000
6. Rossi G, Oleari G, Botti P, Torricelli P, Baccarini P, Barbolini G: Cystic paraganglioma of the renal capsule. *J. Urol.*, 165:511-512, 2001
7. Mena J, Bowen JC, Hollier F: Metachronous bilateral nonfunctional intercarotid paraganglioma (carotid body tumor) and functional retroperitoneal paraganglioma: report of a case and review of the literature. *Surgery*, 114:107-111, 1993
8. Pello JM, Guate JL, Naves FJ, Escaf S, Vega JA: Neurotrophins and neurotrophin receptors in some neural crest-derived tumours (ganglioneuroma, pheochromocytoma and paraganglioma). *Histopathology*, 34:216-225, 1999
9. Pagliano G, Michel P, La Fay T, Duverger V: Paragangliomes de l'organe de Zuckerkandl. *Chirurgie*, 120:128-133, 1994-95
10. Perez Garcia FJ, Guate Ortiz JL, Gutierrez Garcia R, Tuero Gonzalez JS, Lanzas Prieto JM, Gonzalez Naranjo F: Ectopia adrenal en epidídimo. *Arch. Esp. Urol.*, 54: 446-448, 2001.
11. Simon, H.; Carlson, D.H.; Hanelin, J.; Kleeman, F.; Feen, D.: Intrarenal pheochromocytoma: report of a case. *J. Urol.*, 121:805-807, 1979
12. Lagace R, Tremblay M: Non-chromaffin paraganglioma of the kidney with distant metastases. *Canad. Med. Ass. J.*, 99:1095-1098, 1968
13. Alcini E, Destito A, Giovanni L, D'Addesi A, Marin AW: Un raro caso di paraganglioma renale. *Minerva Urologica*, 33:191-194, 1981
14. Ferris EJ, Smith PL, Boyd CM: Malignant non-chromaffin paraganglioma with metastases to the kidneys. *Brit. J. Urol.*, 55:332-337, 1983
15. Puech JL, Song MY, Rousseau H, Jardin M, Giraud P, Joffre F: Recurrent pheochromocytoma: intrarenal and pulmonary spread. *Urol. Radiol.*, 8:49-51, 1986
16. Mindell HJ, Sturtevant NV, Weaver DL: Paraganglioma metastatic to the kidney: Diagnosis by Computed Tomography-guided Biopsy gun and special stains. *Urol. Radiol.*, 14:165-167, 1992
17. Pengelly CD: Pheochromocytoma within the renal capsule. *Br. Med. J.*, 2:477, 1959
18. Preger L, Gardner RE, Kawala BO, Steinbach HL: Intrarenal pheochromocytoma: preoperative angiographic diagnosis. *Urology*, 8:194-196, 1976
19. Bezirdjian DR, Tegtmeyer CJ, Leef JL: Intrarenal pheochromocytoma and renal artery stenosis. *Urol. Radiol.*, 3:121-122, 1981



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa,
abstract, aprobación y patrocinio.

3 - Evaluación de Métodos Diagnósticos de la Infección del Tracto Urinario en el Lactante



Dr. Javier Benito Fernández*

Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Función que desempeña: Jefe de Sección de Urgencias de Pediatría, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España.

Otro trabajo de su autoría: Mintegui S, Benito J, Vázquez MA, Fernández Landaluze A, Gortázar P, Grau G: «Intoxicaciones en urgencias: cambios epidemiológicos en los últimos 10 años», *Anales Españoles de Pediatría*

56:23-29, 2002

* En colaboración con Santiago Mintegui Raso

Introducción

El diagnóstico de sospecha de infección del tracto urinario (ITU), en el lactante febril, se establece habitualmente por la detección de alteraciones del sedimento urinario y la presencia de leucocitos y gérmenes. El método ideal para estudiar el sedimento urinario es el análisis de orina fresca sin centrifugar en un hemocitómetro, realizando el recuento de leucocitos por mm³ y llevando a cabo la tinción de Gram para visualizar gérmenes.¹ Este método es muy laborioso y requiere personal calificado, que no está al alcance de muchos centros ni disponible en todos los momentos del día. Las tiras reactivas (TR) para la detección de nitritos y leucocitos (esterasa leucocitaria) son el método más rápido y asequible para el diagnóstico en urgencias, con resultados muy aceptables.²⁻⁴ A la vista de recientes investigaciones sobre el papel de la tinción de Gram dentro del estudio de los lactantes con sospecha de ITU^{1,2,5} decidimos realizar un estudio combinando este último test con el método de sospecha diagnóstica practicado habitualmente en nuestro servicio de urgencias, es decir la TR.

Pacientes, método y resultados

El estudio se realizó de forma prospectiva en 175 niños con fiebre sin focalidad, de edades comprendidas entre 1 y 24 meses, utilizando como método de recolección de orina el sondaje uretral (SU). La edad media de los pacientes fue de 9.8 meses (mediana, 8 meses), de los que 60 eran niños (34.3%) y 115 niñas (65.7%), con antecedentes personales de ITU, uropatía (o ambas) en 35 casos (20%). Tuvieron leucocituria en la TR 105 lactantes (60%) y nitrituria 43 (24.6%), y el urocultivo resultó positivo en 87 pacientes (49.5%) con tinción de Gram positiva en 70 de ellos (80.4%). El diagnóstico de ITU se estableció en 91 pacientes (51.9%); se hospitalizaron 74 con sospecha clínica de pielonefritis (81.3%). El test más sensible fue la leucocituria (90.8%) y el más específico la tinción de Gram (98.9%). Se destacó como prueba de mayor rendimiento global la suma de aplicar como método diagnóstico la leucocituria más la tinción de Gram: sensibilidad (S) 93.1%, especificidad (E) 98.4%, valor predictivo positivo (VPP) 98.5% y valor predictivo negativo (VPN) 92.5% (tabla I).

En 75 pacientes en los que se pudo contrastar la orina

recolectada mediante bolsa perineal (BP) y la tomada por SU, se puso de manifiesto que la presencia de leucocituria no se confirmó en 19 casos (25.3%).

Discusión y conclusiones

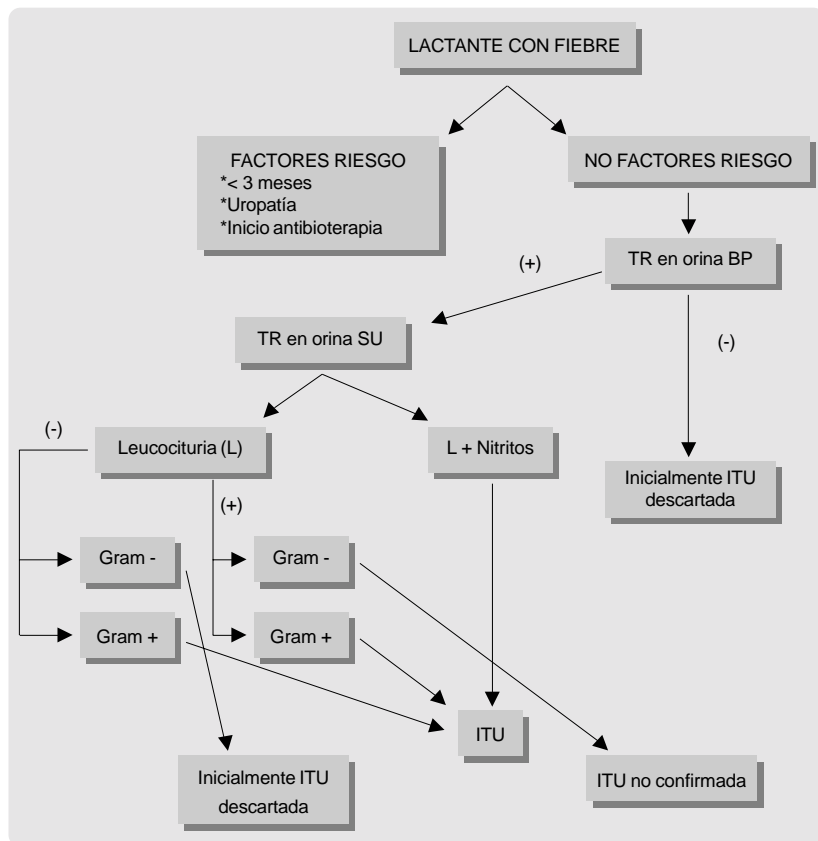
Si bien es cierto que la presencia de leucocituria en la TR nos permite seleccionar un grupo de pacientes con mayor probabilidad de presentar ITU, su baja especificidad²⁻⁴ en nuestra serie (70.5%) es un obstáculo para su utilización como único test en la toma de decisiones tan importantes como el inicio de tratamiento antibiótico u hospitalización del paciente. Aunque la presencia de nitrituria mejora estos resultados, es un hallazgo muy poco constante. En nuestro estudio, menos de la mitad de los niños con urocultivo positivo tenía nitrituria, y no puede utilizarse como método diagnóstico fiable para descartar o confirmar ITU. Por otro lado, el VPN y el VPP de la tinción de Gram (83.7% y 98.6% respectivamente) fueron superiores al resultado obtenido con la TR. El principal inconveniente de la tinción de Gram es que en la práctica clínica diaria es difícil y poco rentable aplicar la técnica como método diagnóstico inicial a la gran cantidad de lactantes con fiebre en los que se estudia la orina para descartar ITU. Por este motivo, la detección de leucocituria mediante TR parece, por su sencillez y accesibilidad, ser el método de rastreo ideal para seleccionar qué pacientes podrían tener mayor riesgo de presentar ITU y, por lo tanto, en cuáles sería preciso analizar la orina con más detalle (tinción de Gram, urocultivo).

El método de recolección de orina en el lactante modifica de manera significativa la interpretación de los resultados del sedimento, TR y cultivo urinarios.³ En este estudio únicamente se incluyeron aquellos niños en los que se decidió realizar el SU como método para recoger una muestra de orina. La decisión de recoger la orina de esta manera se estableció valorando diferentes factores de riesgo que hicieron sospechar mayor probabilidad de ITU (edad, antecedentes urológicos y alteración de la TR en la orina recolectada previamente por BP). Por este motivo, el porcentaje de niños con ITU fue muy alto, cerca del 50%. Salvo en los pacientes arriba citados (alto riesgo), el método inicial de recolección de orina en los lactantes con fiebre suele ser la BP. Este método es aceptable, con sensibilidad del 100% para detectar un urocultivo

Tabla 1. Rendimiento de los tests diagnósticos (tira reactiva, tinción de Gram y combinación de ambos) para predecir el resultado del urocultivo.

TEST	Sensibilidad %	Especificidad %	VPP %	VPN %
Leucocituria (L)	90.8	70.5	75.2	78.6
Nitrituria (N)	46	96.6	93	64.4
Gram (G)	80.5	98.9	98.6	83.7
L + N	86.4	98.4	97.4	90.9
L + G	93.1	98.4	98.5	92.5

Figura 1. Esquema de diagnóstico de ITU en el lactante con fiebre (TR: tira reactiva. BP: bolsa perineal. SU: sondaje uretral. ITU: infección del tracto urinario).



positivo,^{3,4} siempre y cuando se confirmen por SU o punción suprapúbica (PS) los resultados patológicos del sedimento o cuando, aunque exista un sedimento o TR normal, se decida iniciar antibioticoterapia.

En resumen, dos aspectos se pueden destacar en el presente estudio:

- La utilización de la tira reactiva como método diagnóstico inicial en orina recolectada por sondaje uretral es una buena alternativa para establecer la sospecha de ITU.
- La tinción de Gram en orina es un método diagnóstico de mayor rendimiento que la tira reactiva pero debe ser interpretado junto con los resultados de esta última.

Actualización

Han pasado 2 años desde la finalización del estudio motivo de estos comentarios. Los pocos trabajos que se han publicado desde entonces sobre el rendimiento de la tinción de Gram en el diagnóstico de ITU en el lactante⁶⁻⁸ han llegado a conclusiones semejantes. Nosotros hemos incluido, desde entonces, este test en la rutina diagnóstica de ITU en el lactante, pero siguiendo el esquema que proponíamos en la discusión y conclusiones del estudio (figura 1).

Aunque el test diagnóstico utilizado en urgencias tiene su importancia, para nosotros la clave está en el método de recolección de orina. Como ya han informado otros investigadores y nosotros hemos comprobado en este estudio y uno anterior,^{3,9,10} tanto los resultados de la TR

como del urocultivo recolectados mediante BP tienen una tasa inaceptable de falsos positivos.

Con la inclusión del sondaje urinario (realizamos alrededor de 500 al año sin complicaciones de reseñar) hemos reducido el porcentaje de urocultivos informados como contaminados de un 5% a menos del 1% y el de urocultivos informados como positivos de un 30% a un 20%. Estos datos, junto a la obligación de comprobar los resultados alterados de la TR en BP mediante recolección de orina por SU, han hecho disminuir de forma sensible el número de lactantes diagnosticados y tratados de ITU.

En nuestra experiencia, existen aspectos técnicos importantes en la realización de la tinción de Gram. No todos los técnicos de laboratorio obtienen los mismos resultados con la técnica, lo que habla de la necesidad de cierto grado de experiencia con ella. En general, a menor experiencia mayor número de resultados falsos negativos. Esto es especialmente cierto en el lactante, ya que consideramos como resultado de cultivo positivo los recuentos de 50 a 100.000 col/ml. Esto condiciona que en el Gram se vea menor número de gérmenes (menos de un germen por campo) y pueda ser informado como test negativo.


La tinción de Gram nos resulta de especial interés en aquellos niños en los que la decisión de continuar realizando tests diagnósticos en la investigación de la

causa de la fiebre (LCR, Rx tórax, etc.) o decidir la hospitalización o inicio de antibioticoterapia depende en gran medida de la certeza en el diagnóstico de ITU. Por ejemplo, en un lactante de 2 meses de edad con fiebre y parámetros analíticos sanguíneos que orienten a infección bacteriana (leucocitosis, neutrofilia, proteína C reactiva o procalcitonina elevadas), aunque presente leucocituria en la TR, si en la tinción de Gram no hay gérmenes, es preciso continuar la investigación de la causa de su proceso para iniciar la antibioticoterapia más adecuada. En otras ocasiones, especialmente en los lactantes menores de 2 meses, la TR en orina puede ser negativa y sin embargo visualizarse gérmenes en el Gram, con las implicaciones diagnóstico-terapéuticas que este hallazgo conlleva. En definitiva, permanecen vigentes las conclusiones del estudio:

- Es importante una técnica de recolectada fiable
- La tira reactiva es un buen método para establecer un diagnóstico inicial
- La tinción de Gram tiene mayor rendimiento para confirmar la sospecha diagnóstica

Dr. Javier Benito Fernández

Copyright © SIIC, 2003


 Información adicional en www.siicsalud.com:
 dirección de correspondencia, bibliografía completa,
 abstract, aprobación y patrocinio.

4 - Dieta y Sintomatología del Tracto Urinario Inferior en Varones



Dr. Juha Koskimäki

Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Función que desempeña: Consultor en Urología,
Departamento de Urología, Hospital Universitario de
Tampere y Escuela de Salud Pública de la Universidad
de Tampere, Finlandia.

Otro trabajo de autoría: Koskimäki J, Hakama M, Huhtala H, Tammela TLJ. «Prevalence of lower urinary tract symptoms in Finnish men: a population-based study», *British Journal of Urology* 81:364-369, 1998.

Introducción

Cualquier proceso que afecte la estructura y los mecanismos que controlan el almacenamiento o el vaciado de la vejiga puede ser causa de síntomas en el tracto urinario inferior (STUI). Sin embargo, las enfermedades prostáticas se han considerado la principal etiología en la disfunción urinaria en hombres. Entre ellas, el agrandamiento prostático benigno (APB), la prostatitis crónica y el cáncer de próstata (CP) son las más comunes.

El CP es una de las neoplasias malignas más frecuentes en los países occidentales, con una incidencia que aumenta entre un 2% a un 3% cada año.^{1,2} Los estudios *postmortem* revelaron que la prevalencia de CP es igual en Asia y en Norteamérica. No obstante, la variación geográfica en la incidencia de enfermedad maligna es amplia: 30 veces más alta en negros norteamericanos en comparación con varones de Japón y 120 veces más alta que en los hombres de China.³ En japoneses que migran a Norteamérica, la incidencia aumenta a casi la mitad de la que muestra la población autóctona en una o dos generaciones. El fenómeno aparece con tal velocidad que se piensa que intervienen factores ambientales y dietéticos más que genéticos.⁴ En estudios de prevalencia en todo el mundo se ha encontrado que los STUI son frecuentes en todas partes en hombres de más de 50 años.⁵ El número de pacientes con CP y el conocimiento acerca de la amplitud de los STUI aumentaron considerablemente durante los últimos años. Desde el punto de vista de prevención de la enfermedad, el conocimiento sobre factores de riesgo representa el primer paso. Sin embargo, la etiología se desconoce casi por completo aún y sólo se tienen pocos datos acerca de los factores de riesgo, especialmente en el caso de factores nutricionales.

Asociación de factores dietéticos y STUI

El objetivo del estudio fue establecer cuáles elementos de la dieta están relacionados con STUI y, por lo tanto, con enfermedades que causan STUI.

La experiencia tuvo carácter poblacional y se llevó a cabo en 1994. Se envió un cuestionario a todos los hombres nacidos en 1924, 1934 y 1944, residentes en Tampere y en 11 municipios rurales o semirurales del mismo condado (n = 3 143). El 68% de dicha población fue incluida en el análisis.

Se utilizó la escala DAN-PSS-1 modificada (diez de las preguntas de la DAN-PSS-1 original) para determinar la presencia de síntomas urinarios y las molestias originadas

por ellas. Se calculó el índice sintomático al multiplicar los puntajes de síntomas y molestias, como titubeo, vaciado incompleto, sensación de urgencia e incontinencia, nocturia y frecuencia diaria, y la suma de los productos. El paciente que presentaba 7 puntos o más se definió como STUI positivo y se comparó con aquellos que tenían menor puntaje.

Los participantes refirieron sus antecedentes clínicos y la frecuencia con que ingerían verduras y carne. Asimismo, indicaron si consumían manteca, margarina o acetite vegetal en las comidas y cuánto alcohol o café ingerían. Se conoció historia de tabaquismo, peso y talla.

Se definió a los fumadores actuales como aquellos cuya historia de tabaquismo había durado al menos un año, fumadores previos en caso de que hubieran fumado al menos un año en sus vidas pero no en la actualidad, y no fumadores a los que nunca fumaron o los que sólo lo hicieron durante menos de un año. El consumo de alcohol se estimó en gramos por semana y se clasificó en tres grupos: no bebedores, consumidores de 1 a 150 g por semana y consumidores de más de 150 g semanales. El consumo de café se definió en tres categorías: ningún consumo, ingesta de 1 a 5 tazas por día y de 6 o más tazas por día. El índice de masa corporal (IMC) permitió establecer tres grupos: el 10% de los varones con el IMC más bajo, el 10% de los hombres con el IMC más alto y el resto (80%, valores intermedios). El consumo de verduras y carne se estableció según la frecuencia de ingesta: diaria, semanal u ocasional. En relación con el consumo de grasas, los participantes respondieron acerca del uso de manteca, margarina, aceites vegetales o ninguno de estos productos.

La asociación entre los elementos de la dieta y los STUI se estimó por regresión logística como riesgo relativo (RR) con 95% de intervalo de confianza (IC). En el caso de ingesta de verduras, se compararon los hombres que consumían vegetales en forma diaria con aquellos que lo hacían con menos frecuencia (semanalmente u ocasionalmente). En relación con el consumo de carne se eligieron los varones que lo hacían esporádicamente como parámetro basal y se estimaron los riesgos para aquellos que lo hacían diaria o semanalmente. El consumo de grasas se evaluó en dos grupos: varones que utilizaban manteca en comparación con los que no lo hacían. En primer lugar se estimaron los riesgos según ajuste por edad y posteriormente se incorporaron en el modelo los restantes factores posibles de confusión: consumo de alcohol y café, tabaquismo, IMC, ingesta de carnes, verduras y grasas y antecedente de cirugía prostática, intervención pelviana, cáncer de próstata y cáncer de vejiga.

Resultados

Un total de 2 198 de los 3 143 varones respondió el cuestionario. Después de las exclusiones (por falta de información en ciertas preguntas, cuestionarios



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia bibliografía completa,
abstract, full text, aprobación, patrocinio y reconocimientos.

completados por las esposas, diálisis renal o enfermos internados por patologías crónicas) quedaron 2 128 (68%) participantes.

En forma global, el 17% de los sujetos no tenía ninguno de los síntomas incluidos en el índice de STUI, el 59% presentaba entre 1 y 6 puntos y el 24% alcanzó 7 puntos o más.

Entre los que respondieron el primer cuestionario, el 25% presentó un puntaje de 7 o superior. El porcentaje fue del 23% entre los que respondieron el segundo cuestionario. La proporción de varones con 7 o más puntos aumentó en relación con la edad: fue sólo del 13% en sujetos de 50 años, del 28% en individuos de 60 años y 2.5 veces más alta (32%) en los de 70 años en comparación con los de 50 años.

El consumo de alcohol y café disminuyó según la edad, al igual que el tabaquismo. El punto inferior y superior de corte del IMC fue de 23.0 y de 31.0, respectivamente. En forma global, 88 hombres habían sido sometidos a cirugía de la próstata, de vejiga o pelviana. Trece enfermos refirieron estrechez uretral y 8 tenían historia de cáncer de próstata o vejiga.

La mayoría de los hombres (55%) refirió consumo de verduras frescas todos los días. Unos pocos informaron consumo de vegetales ocasionalmente. Todos los grupos etarios con ingesta diaria de verduras tuvieron menos prevalencia de STUI en comparación con aquellos que tenían consumo menos frecuente. El RR ajustado según edad fue de 0.7 (IC 95%, 0.56 a 0.87) en varones que consumían verduras en forma diaria respecto de los consumidores menos frecuentes. Después del ajuste según otros factores de confusión, el RR de STUI persistió y fue de 0.68 (IC 95%, 0.54 a 0.86).

Casi el 53% de los sujetos que respondieron refirieron ingesta diaria de carne. La prevalencia de STUI aumentó en relación con mayor consumo de este producto en todos los grupos etarios. El RR ajustado por edad fue de 2.18 (IC 95%, 1.12 a 4.23) entre varones que consumían carne semanalmente y de 2.61 (IC 95%, 1.34 a 5.05) en aquellos que lo hacían diariamente. Después del control según otros factores de confusión, el riesgo de STUI fue de 2.08 (IC 95%, 1.0-4.1) para varones con ingesta semanal de carne y de 2.56 (IC 95%, 1.3 a 5.02) para los consumidores diarios.

En todas las edades, la prevalencia de STUI fue inferior en sujetos que refirieron consumo de manteca en comparación con otros tipos de grasas. Después del ajuste por edad, el RR de STUI disminuyó en varones que empleaban manteca en relación con otros elementos. La significación estadística se mantuvo aun después del ajuste según otros variables de confusión.

Discusión de los hallazgos y revisión de la literatura

Debido a que sólo unos pocos hombres refirieron consumo de verduras ocasionalmente, en la evaluación de la asociación entre ingesta de vegetales y STUI se consideraron sólo dos grupos. El RR de STUI descendió en forma estadísticamente significativa en hombres que consumían vegetales frescos en forma diaria en comparación con aquellos que lo hacían menos frecuentemente. Por lo tanto, las verduras parecen contener elementos naturales con acción terapéutica o preventiva sobre enfermedades que causan STUI; deberían usarse a menudo y en forma regular para que se

obtenga dicho efecto. Es bien sabido que los extractos de plantas se han utilizado durante mucho tiempo con la finalidad de aliviar los síntomas urinarios.⁶ Están enteramente disponibles y carecen de efectos adversos por lo que son muy populares y probablemente utilizados sin un diagnóstico urológico específico. Los extractos de plantas están formados por varias sustancias cuyo mecanismo de acción es difícil de definir y, en la mayoría de los casos, comprender.⁷ Sin embargo, se reconoció la presencia de sustancias no esteroideas con actividad estrogénica y muchas plantas tienen algún grado de actividad estrogénica.⁸ Además de dicha actividad, los compuestos vegetales influyen sobre la biología celular por inhibición de la 5-alfa-reductasa, inhibición de la aromataza, inhibición de tirosinquinasa, inhibición de topoisomerasas de ADN, inhibición de angiogénesis, inhibición del desarrollo tumoral y actividad antioxidante.⁸ Los compuestos más conocidos son los isoflavonoides (fuentes: soja, trébol rojo), lignanos (fuentes: cereales, granos, frutas y verduras) y flavonoides (fuentes: cebollas, manzanas, té, vinos rojos y muchas hierbas).

Se desconocen en qué cantidades están presentes en la dieta natural pero, las observaciones del trabajo actual claramente implican a dichas sustancias en el alivio de los STUI.

La relación entre la incorporación de carne y STUI es muy diferente de la de vegetales: el RR ajustado según edad aumentó en varones que consumían carne o embutidos semanalmente o más frecuentemente en comparación con aquellos que sólo lo hacían ocasionalmente. Después del ajuste según posibles factores de confusión, el RR prevaleció entre los participantes que refirieron ingesta diaria de carne. La fuerte asociación entre dicho consumo y STUI sugiere la participación en el desarrollo de enfermedades que causan STUI. Los hallazgos del trabajo actual coinciden con los de Chyou y colaboradores, quienes refirieron que la ingesta de carne de vaca era un indicador de riesgo de prostatectomía por APB sintomático.⁹ Además, las observaciones del estudio avalan resultados de trabajos previos en los cuales el elevado consumo de grasas y carne se había asociado con incremento en el riesgo de cáncer de próstata,¹⁰ mientras que el consumo alto de frutas y verduras podría constituir un elemento de prevención en este contexto.¹¹

Prevención de las enfermedades prostáticas

El avance en el manejo de la patología prostática fue rápido.¹² Sin embargo, se ha avanzado menos en el terreno profiláctico. Los elementos de la dieta tienen un papel esencial en la prevención de enfermedades cardiovasculares y, especialmente, la reducción del colesterol demostró ser de suma importancia.¹³ Se ha sugerido que cualquier agente que pueda reducir los niveles de colesterol en la próstata también inhibiría su crecimiento. Esto conduciría a una reducción en el tamaño de la glándula con mejoría de los síntomas en el APB.¹¹ Por ejemplo, la sustitución de sitostanol/éster, el cual se vio que era eficaz en el descenso del colesterol total y del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc)¹⁴ como parte de la dieta diaria de grasas en pacientes con hipercolesterolemia leve, podría reducir el riesgo de agrandamiento benigno y de cáncer de próstata. Nos hubiera complacido poder demostrar que el uso de

manteca (una fuente importante de colesterol) aumentaba notablemente el riesgo de STUI. Sin embargo, el resultado fue completamente opuesto: la manteca confirió protección frente al desarrollo de los síntomas.

El colesterol en las comidas no necesariamente se asocia con aumento de la concentración plasmática de colesterol; múltiples factores también pueden incidir en ello.¹⁵ Por otra parte, Field y colegas demostraron que la ingesta de grasas vegetales se asociaba estadísticamente con los niveles séricos de dihidrotestosterona (DHT), pero no ocurría lo mismo con la incorporación de grasas de origen animal.¹⁶ Sin embargo, el RR de STUI inferior al esperado entre varones que refirieron elevado consumo de verduras y manteca y el mayor RR entre aquellos con alta ingesta de carne podría deberse a otros componentes de la dieta además del elevado contenido en colesterol.

Posiblemente, todos los elementos de la dieta tienen su propio componente de acción.

Los resultados del estudio no permiten distinguir APB de otras causas de STUI, pero es obvio que el APB fue una de las causas más comunes de síntomas. Los hallazgos del estudio y los registros de investigaciones anteriores sugieren que la dieta tiene un efecto general importante sobre el desarrollo de STUI, directa o indirectamente. Los hábitos dietarios, por lo tanto, tienen influencia decisiva en las causas de STUI.

Desde el punto de vista de la prevención, los hábitos correctos también son apropiados para enfermedades que causan STUI. Sin embargo, para definir una «dieta urinaria saludable» aún se requiere más investigación.

Dr. Juha Koskimäki

Copyright © SIIC, 2003.

5 - Papel de la Citometría de Flujo de Partículas Automatizada en la Práctica Clínica



Prof. Dr. Joris R. Delanghe

Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica
Función que desempeña: Profesor de Química Clínica,
Departamento de Química Clínica, Universidad de
Gante, Bélgica.

Otro trabajo de su autoría: Delanghe J, Kouri Y, Huber A, et al: «The role of utomated urine particle flow cytometry in clinical practice», *Clinica Chimica Acta* 300:1-18, 2000.

Introducción

El examen de la orina permanece como una de las pruebas realizadas con mayor frecuencia en el laboratorio clínico. Por más de un siglo, el análisis convencional de la orina se consideró como el patrón de referencia. Sin embargo, la evaluación crítica del análisis del sedimento reveló cierta cantidad de defectos significativos, particularmente en relación a la centrifugación, la transferencia de error del tubo de centrifugación al microscopio y la cantidad relativamente elevada de errores de recuento debido a la cantidad relativamente baja de elementos contados. Recientemente, la citometría de flujo de partículas en orina (CFU) está disponible como un método alternativo en el uroanálisis. El presente artículo revisa el desempeño analítico de la CFU y la utilidad de esta nueva técnica analítica en el laboratorio clínico de rutina.

Descripción

La citometría de flujo urinaria puede identificar glóbulos rojos (GR), glóbulos blancos (GB), células epiteliales escamosas, células redondas pequeñas (esta categoría incluye células tubulares renales y células epiteliales transicionales), cilindros hialinos, cilindros patológicos (inclusionales), bacterias, células tipo levadura, espermatozoides y cristales. La naturaleza exacta de los cristales urinarios no puede ser tipificada por el

instrumento. Partículas no identificadas (tricomonas), son denominadas «otras células». Los resultados se presentan como gráficos de «nubes de puntos» e histogramas con informe de valores numéricos (como partículas por microlitro).

Adicionalmente, el sistema provee un señalizador para la distribución del tamaño de los GR. El análisis completo puede efectuarse con sólo 800 microlitros de muestra. La muestra es diluida por el instrumento. El estabilizador de dilución estabiliza la presión osmótica de la orina dentro de un rango definido que permite la medición de la impedancia. La muestra de orina es calentada a 37 °C para disolver los uratos amorfos, y, luego de su tinción con carbocianina y fenantridina, ingresa a la celda de flujo. La carbocianina tiñe la membrana celular y la fenantridina tiñe los ácidos nucleicos. Las partículas son hidrodinámicamente enfocadas; un láser de argón (longitud de onda 488 nm) es dirigido hacia éstas con emisión de señales de dispersión frontal (*forward scatter*) y de fluorescencia específica de partículas. En base a las características físicas de la dispersión frontal, amplitud de pulso de la dispersión frontal, fluorescencia, amplitud de pulso de la fluorescencia e impedancia, las partículas urinarias son clasificadas. La conductividad es medida simultáneamente como indicador del estado de hidratación del paciente. La conductividad puede ayudar en la interpretación, especialmente cuando el resultado revela hallazgos en el límite de la normalidad o levemente al margen del rango de referencia. El instrumento UF-100 (Sysmex) puede manejar 100 muestras de orina por hora. Viene calibrado de fábrica pero esto es verificado en la instalación mediante procedimientos de recuento total de GR y GB utilizando partículas de látex provistas por fabricante.



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia bibliografía completa,
abstract, full text, y aprobación.

Desempeño técnico

El instrumento se caracteriza por su alta sensibilidad: el límite inferior para la detección de GR fue 2.3×10^6 /l; para GB, 3.2×10^6 /l; y para células epiteliales, 0.3×10^6 /l. La linealidad se estableció hasta 4.5×10^9 GB/l, 3.5×10^{10} GR/l y 2.5×10^{11} para partículas totales por litro. La precisión en el mismo día y entre días para los varios recuentos de partículas mostró que la CFU es constante y significativamente menos imprecisa que la microscopia del sedimento. El sobrante de muestra es insignificante debido a los pasos de enjuague realizados automáticamente. La correlación con el análisis de la cámara de recuento de la orina es excelente. La adición de agentes preservantes como formaldehído y ácido bórico no interfiere con el funcionamiento del instrumento.

Localización de los lugares de hematuria

En algunos casos, la localización de la hematuria puede estar sugerida por el tamaño y forma de los eritrocitos. Sin embargo, relativamente pocos estudios clínicos validaron el empleo de la CFU para la diferenciación entre eritrocitos eumórficos y dismórficos.

Estrategias de aplicación

En la actualidad existen varias estrategias para el examen de orina. La CFU es apropiada para la pesquisa primaria. Los procedimientos de CFU producen recuentos más precisos y exactos que la química de reflectancia utilizada en la lectura de tiras reactivas automatizada. Todavía existe la necesidad de revisión microscópica en una discreta minoría de casos. En numerosos laboratorios de microbiología, la CFU se implementó como primer estudio de exploración para el diagnóstico y monitoreo de las infecciones del aparato urinario. Este enfoque provee información al clínico rápidamente y reduce de manera notable la cantidad de cultivos de orina a realizarse en el laboratorio.

Otras aplicaciones clínicas de la técnica

Siguiente al uso en orina, los citómetros de flujo urinarios también pueden utilizarse con éxito para el análisis del líquido de la diálisis peritoneal en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (detección de peritonitis). Incluso pueden efectuarse análisis del líquido cefalorraquídeo con el mismo equipamiento.

Utilidad clínica de la CFU

El mejor desempeño analítico es la principal ventaja de la técnica. Al no requerir centrifugación durante el análisis, menos material celular es destruido durante la manipulación de la muestra que produce en consecuencia un recuento más exacto de los elementos frágiles (cilindros). Las tricomonas no son reconocidas por el instrumento, sin embargo indicadores de infecciones por tricomonas para otros campos generalmente captan la atención del operador. Aunque el instrumento no es capaz de definir la naturaleza exacta de los cristales urinarios, la utilidad clínica de la diferenciación de cristales en el sedimento urinario es generalmente discreta. El menor volumen de muestra requerido constituye una ventaja importante en pediatría, donde la obtención del volumen requerido para la

microscopia estandarizada (10 ml) no siempre es posible. La disponibilidad rápida de la información es otra ventaja de la técnica. La experiencia en la interpretación del gráfico de «nubes de puntos» es útil en la reducción de errores. La introducción económica de la CFU reduce los costos de trabajo en los laboratorios medianos y grandes.

Sistemas expertos

Los sistemas expertos se desarrollaron para el control de los resultados del uroanálisis. Las reglas del sistema experto verifican sistemáticamente la información del instrumento y comparan los resultados de la CFU con los de las tiras reactivas urinarias (recuento GR con concentración de hemoglobina, recuento de GB con leucocitoesterasa). La ventaja principal de la aplicación de sistemas expertos radica en la reducción notable de la tasa de error y el mantenimiento de la tasa de revisión al mínimo. Los sistemas expertos también son capaces de detectar muestras de escasa calidad preanalítica (mediante el análisis de la razón GB:bacterias). A pesar de la existencia de estos sistemas expertos, la microscopia visual todavía será necesaria en una discreta cantidad de casos. Estos incluyen la diferenciación de cilindros, células epiteliales del túbulo renal, GR dismórficos, ciertos microorganismos (hongos, tricomonas y otros parásitos). También la presencia de cristales patológicos raros (cisteína, tirosina) en el sedimento todavía requiere de la microscopia visual. En el futuro cercano, la disponibilidad comercial de lectores de tiras reactivas que también proveen lecturas de reflectancia permitirán mayor perfeccionamiento del proceso de revisión del sistema experto.

Impacto en el movimiento de trabajo

Varios estudios confirmaron reducciones importantes en la necesidad de microscopia comparado con el movimiento de trabajo previo. La tasa de microscopia descende al 15%-50% de la tasa previa a la introducción de la CFU.

Futuros desarrollos en el uroanálisis

La CFU demuestra ser una tecnología interesante e informativa que produjo una revolución en el análisis de las partículas urinarias. La precisión analítica de la CFU es superior a la de los métodos visuales debido al proceso totalmente automatizado y por ende estandarizado. La calidad analítica superior de la CFU debe sin embargo estar acompañada por mayor atención en el cuidado preanalítico de la muestra de orina. La mayor contribución al error total indudablemente se produce durante la fase preanalítica. La combinación de la información diagnóstica de la CFU con la provista por las tiras reactivas urinarias y la determinación de proteínas urinarias específicas (como microalbúmina, alfa-1 microglobulina, alfa-2 microglobulina) le proveerán al clínico información adicional. Nuevos estudios clínicos futuros serán necesarios para explorar las posibilidades de la CFU para el diagnóstico de enfermedades nefrológicas y urológicas.

Dr. Joris R. Delanghe

Copyright © SIIC, 2003