

Reseñas distinguidas

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

3 - Dolor Testicular Crónico: Visión de Conjunto

Granitsiotis P y Kirk D

Department of Urology, Glasgow Royal Infirmary, Glasgow; Department of Urology, Gartnavel General Hospital, Glasgow, Reino Unido

[Chronic Testicular Pain: An Overview]

European Urology 45(4):430-436, Abr 2004

El dolor testicular crónico es un desafío tanto para el clínico como para el científico. El abordaje a través de un equipo multidisciplinario es deseable para que el paciente se pueda beneficiar con las diferentes opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

Introducción

El dolor testicular crónico (DTC) parece ser un problema en aumento. Con frecuencia, el manejo de los pacientes con orquialgia es dificultoso y consume considerable cantidad de tiempo de los urólogos. Puede ser incapacitante y, para muchos pacientes, este dolor se asocia con ansiedad por temor a un cáncer. El objetivo deseado del tratamiento es el retorno a las actividades rutinarias con el menor uso de analgésicos.

Definiciones

En 1978, Devine y Schellhammer definieron la orquialgia, o dolor testicular de etiología desconocida, como el dolor abdominal bajo (en ausencia de alguna dolencia inflamatoria) que empeora con la presión o palpación testicular. Hoy, los términos dolor testicular idiopático, orquialgia, orquidinia o síndrome del dolor escrotal crónico se utilizan para describir el dolor testicular constante o intermitente de tres o más meses de duración que interfiere de forma significativa con la actividad diaria del paciente y que lo lleva rápidamente a buscar atención médica.

Incidencia del DTC

La incidencia del DTC, así como el tiempo y los costos empleados para la evaluación de estos pacientes, se halla en aumento. El DTC puede considerarse como parte del síndrome del dolor crónico pelviano. Aunque en la literatura existen datos de que la prevalencia del origen neurogénico del dolor es del 1% en la población del Reino Unido, la única información estadística disponible es la relacionada con el síndrome del dolor posvasectomía. Distintos

investigadores llevaron a cabo estudios de tipo retrospectivo a través de cuestionarios postales y señalaron que la incidencia del DTC en pacientes luego de la vasectomía es de entre el 15% y el 19%.

El DTC puede ocurrir a cualquier edad pero la mayoría de los pacientes tienen más de 30 años. El dolor puede ser unilateral o bilateral, constante o intermitente, espontáneo o exacerbado por la actividad física o por la presión. Puede permanecer localizado en el escroto o se puede irradiar hacia la ingle, perineo, región lumbar o miembros inferiores. Al examen clínico los testículos pueden ser sensibles a la palpación pero en la mayoría de los casos este examen no arroja datos de relevancia.

Etiología

El dolor testicular puede deberse a causas testiculares definidas, ser referido o idiopático. Las causas testiculares de orquialgia incluyen infecciones, tumores, torsión testicular, espermatocoele, poliarteritis nodosa, traumatismos e intervenciones quirúrgicas previas.

Cualquier órgano que comparte la misma vía nerviosa con el contenido escrotal puede presentarse con dolor en esta región. El dolor que se origina en el uréter, la cadera, el prolapso de los discos intervertebrales y las neuropatías por atrapamiento del nervio genitofemoral o ilioinguinal, debido generalmente a hernias inguinales o luego de su reparación, son algunas de las causas secundarias de DTC. La "ingle de Gilmore" puede ser confundida con dolor urológico, más frecuentemente con prostatitis crónica y DTC.

Algunos pacientes atribuyen el comienzo del dolor crónico a alguna forma de lesión, lo que podría explicarse por el fenómeno de la plasticidad neuronal. En ésta, la enfermedad o la lesión pueden dar por resultado cambios en todos los niveles del sistema nervioso, por lo cual los mensajes que transmiten dolor son amplificadas. Otra explicación de los síndromes crónicos posteriores a cirugía o lesión es el desarrollo de brotes de crecimiento entre los axones. Esto puede ocurrir ya sea a nivel de los ganglios de la raíz dorsal o a nivel del asta dorsal, y puede producir que los estímulos táctiles sean redirigidos hacia la vía principal del dolor y que sean sentidos como tales por parte de los pacientes.

Existe más controversia en la relación entre el dolor escrotal y la presencia de lesiones quísticas epididimarias, las cuales son hallazgos frecuentes. Estos quistes epididimarios o espermatocoeles tienen una pared fibromuscular con epitelio cuboide. Los estudios bacteriológicos sugieren que en circunstancias normales el líquido dentro de los espermatocoeles y de los quistes epididimarios no se infecta. En los quistes sintomáticos se encontró que el nivel de interleuquina (IL) 6, IL8 y del factor de necrosis tumoral alfa es elevado. Estos hallazgos indican que la producción local de citoquinas proinflamatorias está involucrada en la formación de los quistes. De esta manera, si algunas de

las citoquinas mencionadas están presentes en los quistes epididimarios, la remoción del líquido podría ser de utilidad. Aunque no fue informado formalmente en la literatura, los autores encontraron que la simple aspiración de los quistes epididimarios pequeños “tenso” o “duros” bajo anestesia general puede aliviar el dolor escrotal.

En una serie de 1 000 pacientes, luego de la evaluación testicular se hallaron 7 quistes intratesticulares, los cuales podrían ser de origen traumático o infeccioso pero la mayoría de ellos son de etiología desconocida. Debido al aumento en la utilización de ecografía testicular, la incidencia de quistes testiculares se ha incrementado y representan para el urólogo otro dilema diagnóstico. Existen informes acerca del alivio del dolor con la enucleación de los quistes testiculares simples. Lamentablemente, en una gran proporción de pacientes la etiología de su dolor permanece sin aclarar.

El papel de la depresión

Aunque se reconoce que los síntomas psicológicos coexisten con el dolor testicular no se han realizado investigaciones acerca de la importancia relativa de diversos parámetros psicológicos en cuanto al desarrollo y al mantenimiento del DTC. Schover y colaboradores informaron en 1990 que un número significativo de pacientes que padecían orquialgia expresaron signos de depresión mayor y que un número de éstos tenía dependencia química. Estudios sobre los efectos psicológicos a largo plazo de la esterilización en 2 000 casos en China mostraron que este procedimiento afectó psicológicamente los síntomas depresivos y la ansiedad bajo la personalidad neutral.

El papel de las ciencias básicas en la exploración de la posible etiología del DTC idiopático

El DTC es considerado como parte de un síndrome de dolor focalizado urogenital más complejo y empíricamente se alivia con medicación empleada para el tratamiento de síndromes de dolor neuropático como carbamazepina y gabapentina.

La inflamación neurogénica ha sido implicada en la fisiopatología de los síndromes dolorosos crónicos así como en la orquialgia. La inflamación neurogénica es provocada por la activación de neuronas sensoriales amielínicas a través de estímulos nocivos que dan como resultado la liberación de neuropéptidos como la sustancia P y del péptido relacionado con la calcitonina. Desafortunadamente, se halló un antagonista de los receptores para la sustancia P sumamente selectivo, efectivo en procesos inflamatorios en ensayos humanos. Existe evidencia de que la depresión y el dolor crónico comparten vías biológicas comunes en los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos.

Los receptores α -2 adrenérgicos desempeñan un papel fundamental en la regulación de la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central y periférico. Se ha sugerido que los cambios en las propiedades de los receptores α -2 presinápticos pueden estar involucrados en el dolor testicular, ya que se ha encontrado que el conducto deferente de pacientes con DTC mostró sensibilidad reducida a la rauwolscina, un antagonista α -2 selectivo, lo que puede ser indicativo de

menor afinidad del adrenerreceptor α -2 presináptico. Resultados similares se observaron en ratones con una mutación en este adrenerreceptor. Estos resultados sugieren que los conductos deferentes de los individuos que presentan DTC intratable muestran una reducción en el mecanismo de autoinhibición presináptica en comparación con aquellos que se someten a vasectomías por razones de planificación familiar.

Síndrome del dolor crónico posvasectomía

Diversos autores informaron sobre pequeños grupos de pacientes tratados en forma quirúrgica por dolor posvasectomía, y sugieren que la vasovasostomía o la vasoepididimostomía pueden aportar un resultado exitoso en 60% a 70% de estos pacientes. Esto, junto con la evidencia de dolor durante la eyaculación como síntoma de presentación en el grupo de pacientes con dolor posvasectomía, sugiere que la obstrucción o la congestión del conducto o en el epidídimo puede ser la causa del dolor.

La infiltración del conducto deferente con un anestésico local como bupivacaína antes de su sección o ligadura puede reducir tanto el dolor posvasectomía inmediato como el presente a largo plazo. En un pequeño estudio aleatorizado, los valores de la escala visual de dolor fueron significativamente menores en aquellos pacientes a los que se les realizó infiltración con 1 ml de bupivacaína al 0.5%, inmediatamente después de la vasectomía y al año. Se necesitan estudios aleatorizados más grandes para establecer el significado clínico de la analgesia precoz para el síndrome de dolor posvasectomía.

La formación de granulomas espermáticos luego de la vasectomía está bien documentada pero su efecto –protector o causante– sobre el dolor testicular es contradictorio. Se sugirió que la formación de un granuloma de esperma en el sitio de la vasectomía permite la descompresión del conducto y del epidídimo sin causar malestar al paciente. Pero por el contrario, durante un período de seguimiento de 10 años posterior al procedimiento en 505 pacientes, la incidencia de orquialgia fue de alguna manera mayor en pacientes que no tenían un granuloma en el sitio de la vasectomía. Estos hallazgos sugieren que un procedimiento con extremos abiertos podría reducir la incidencia de dolor posvasectomía pero, posiblemente, pagando el precio de mayor incidencia de recanalización, lo que impide la aceptación de esta técnica abierta.

Manejo no quirúrgico e investigación

La ecografía testicular forma parte de la evaluación de los pacientes con dolor escrotal. Sin embargo, en ausencia de hallazgos clínicos significativos durante el examen físico y en presencia de un urocultivo negativo, el único beneficio real de la ecografía es el reaseguro del paciente que se encuentra preocupado acerca de un eventual cáncer. Se informó la presencia de microlitiasis testicular en pacientes con orquialgia pero la correlación clínica de estas dos entidades es conflictiva.



En la medida de lo posible, se prefiere evitar la cirugía. Aun sin identificación de una infección, un pequeño número de pacientes puede responder a una combinación de antibióticos y antiinflamatorios no esteroides. En algunas ocasiones los antidepressivos tricíclicos alivian el dolor. Aquellos con síntomas intratables pueden beneficiarse mediante un enfoque multidisciplinario (urólogo, especialista en dolor y psicólogo). Se ha utilizado la analgesia por estimulación eléctrica transcutánea con buenos resultados: esta técnica se basa en el principio de la liberación de endorfinas a nivel del asta dorsal de la médula espinal. Se puede intentar el bloqueo del cordón espermático con una mezcla de lidocaína al 1% sin adrenalina y 1 ml de metilprednisolona en el ámbito ambulatorio. Este procedimiento, de resultar exitoso, puede repetirse a intervalos regulares. Se han utilizado las inyecciones transrectales de anestésicos locales (5 ml de bupivacaína) y de metilprednisolona dentro de la región del plexo pélvico con guía ultrasonográfica, y se informó éxito con el empleo de radiofrecuencia en pulsos de los nervios que inervan el área.

¿Los antagonistas α -adrenérgicos desempeñan algún papel en el tratamiento de la orquialgia crónica?

Como se mencionó más arriba, existen datos en la literatura sobre el papel del sistema nervioso simpático en este tipo de dolor. Los experimentos farmacológicos con segmentos humanos de conductos deferentes mostraron predominio de los adrenoceptores α -1 de la variedad 1A. Los experimentos *in vitro* con el empleo de antagonistas α -1A selectivos dieron por resultado una reducción de la respuesta del conducto escrotal deferente a la estimulación por campo eléctrico en un 42%, lo que sugiere que el uso de un antagonista selectivo α -1A podría aliviar una posible obstrucción o espasmo del conducto deferente. Clínicamente, las drogas que modifican la actividad del músculo liso prostático deberían también afectar el conducto deferente. De esta manera, para aquellos pacientes que fallan en responder al manejo conservador y que desean evitar las opciones quirúrgicas disponibles para la orquialgia crónica, un ensayo de prueba con antagonistas α -adrenérgicos podría ser una posibilidad.

Tratamiento quirúrgico

Para aquellos pacientes en quienes fracasan todos los tratamientos médicos y el dolor testicular continúa deteriorando su calidad de vida, puede estar indicada la intervención quirúrgica como último recurso. Se han descrito varias estrategias quirúrgicas, entre las cuales se mencionan: desnervación del cordón espermático, mediante técnica laparoscópica o a través de la división del nervio ilioinguinal y sus ramas; epididectomía (existen resultados contradictorios entre los autores); vasovasostomía o vasoepididimostomía para el síndrome de dolor posvasectomía, aunque una desventaja de la epididimostomía en los pacientes con dolor posvasectomía es que impide la posterior reversión de la vasectomía, y finalmente la orquiectomía, que debe utilizarse como último recurso, ya que compromete claramente la situación si el paciente desarrolla luego síntomas en el otro testículo.

4 - Citología de Orina en el Diagnóstico de Tumor Urotelial del Tracto Urinario Superior

González Peramato P, Jiménez Heffernan JA, García González R y García Navas R

Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Guadalajara; Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

[Citología de Orina en el Diagnóstico del Tumor Urotelial del Tracto Urinario Superior]

Archivos Españoles de Urología 57(3):227-238, Abr 200

La citología de orina, sobre todo la obtenida en forma selectiva del tracto urinario superior, con ayuda de técnicas endoscópicas y visualización directa es un método diagnóstico adecuado y fiable para detectar neoplasias uroteliales de pelvis renal y uréter.

La citología de orina es el principal método para el diagnóstico inicial de las neoplasias del tracto urinario superior (TUS) en pacientes sintomáticos, así como el principal método de seguimiento para pacientes con neoplasias uroteliales. La citología también se utiliza para el estudio de poblaciones de alto riesgo expuestas a determinados carcinógenos.

Las neoplasias uroteliales del TUS son relativamente infrecuentes, si se las compara con las neoplasias vesicales, ya que representan menos de un 5% de los tumores uroteliales. Se estima que los tumores de uréter conforman un 1% de las neoplasias del tracto urinario y los tumores de la pelvis un 8% de todos los tumores renales. Aunque existen lesiones benignas, la mayoría son carcinomas uroteliales (papilares o sólidos) o carcinomas epidermoides, también han descrito adenocarcinomas.

Si bien la presentación citológica de los tumores de pelvis renal y uréter se superpone a la descrita para los tumores de vejiga, las muestras citológicas provenientes del uréter y de la pelvis renal son consideradas de interpretación dificultosa, debido a que las células del TUS son ligeramente más pleomórficas que las de la vejiga, a la presencia de grupos celulares como consecuencia de la instrumentación necesaria para conseguir las muestras y a los cambios celulares asociados a inflamación, obstrucción o litiasis que con frecuencia presentan los pacientes con patología del TUS.

En la actualidad, el desarrollo de la ureteroscopia flexible permite realizar tratamientos quirúrgicos conservadores en casos seleccionados de tumores del TUS de bajo grado y estadio bajo. Debido a esto, es importante realizar un correcto diagnóstico preoperatorio del tipo y grado de neoplasia urotelial, con el fin de ayudar en las decisiones terapéuticas.

Calidad de la orina y del diagnóstico citológico

La ventaja diagnóstica de la citología de orina en tumores del TUS es muy variable y depende de

factores como el tipo de muestra (orina instrumentada o no), número de muestras, patología existente, grado de diferenciación tumoral, coexistencia de alteraciones inflamatorias o reactivas como consecuencia de instrumentaciones o tratamientos previos, y de la experiencia del citopatólogo.

Influencia del método de obtención y procesamiento del material

Para que la calidad del diagnóstico citológico sea óptima se necesita seguir dos premisas fundamentales: la representación adecuada de las células de la lesión y la preparación correcta del material citológico en el laboratorio. Con respecto a la primera, si la muestra de orina no recoge células neoplásicas, por más sofisticados que sean los métodos diagnósticos, no permitirán establecer el diagnóstico de neoplasia urotelial. El material citológico de las neoplasias del TUS puede recogerse mediante diferentes tipos de muestras de orina: bien durante la micción espontánea o con hidratación, o a través de la recolección selectiva mediante cateterización ureteral, asociada en ocasiones con aspirado, lavado o cepillado.

Una buena citopreparación de la orina es un factor crucial para la evaluación adecuada de las muestras. De hecho, las células descamadas en la orina degeneran rápidamente, debido a que están sometidas a un medio no isotónico, con pH bajo, contenido alto de urea y otros componentes orgánicos. Por ello, es muy importante que las muestras para citología sean enviadas rápidamente al laboratorio (preferiblemente, en fresco, y antes de las dos horas). Si esto último no es posible, se puede conservar en refrigerador unas horas o fijar el material en alcohol etílico al 50%, aunque la fijación produce picnosis nuclear y menor adherencia de las células al portaobjetos.

En el caso de la micción espontánea se desechará la primera orina de la mañana ya que ésta contiene células sometidas durante demasiado tiempo al efecto ambiental deletéreo de la orina. En general, las muestras de orina son poco celulares, por lo que debe someterse a técnicas como centrifugado, citocentrifugado, filtrado con membrana o con monocapas. Sin embargo, las muestras procedentes del uréter o de la pelvis renal que se obtienen mediante instrumentación suelen ser más celulares y su celularidad puede estar mejor conservada. Es importante tener en cuenta que las muestras recogidas mediante instrumentación pueden tener una variabilidad celular más evidente, con cambios más reactivos y mayor presencia de grupos celulares originados por la descamación de pequeños fragmentos de mucosa urotelial, todos los cuales pueden ser fuente de problemas diagnósticos importantes si son mal interpretados.

Terminología diagnóstica en el informe citológico

Los diagnósticos citológicos más habituales son los siguientes:

Citología insatisfactoria: muestra no apta para diagnóstico debido a su escasa celularidad, abundante inflamación, mala conservación o citopreparación inadecuada o muy retrasada. La degeneración celular resultante puede ser confundida con neoplasia, ya que

las células pueden presentar cariomegalia, picnosis nuclear, nucléolo prominente o irregularidades de la carioteca.

Citología negativa para células malignas o dentro de límites normales: las muestras contienen células uroteliales, aisladas o en grupos, sin alteraciones nucleares. Las células normales tienen un contorno redondo o poligonal, citoplasma de bordes bien definidos, núcleo central y redondo, y cromatina fina y uniforme. Este diagnóstico incluye también la presencia de células reactivas, las cuales tienen mayor tamaño pero conservan la relación núcleo/citoplasma.

Grupos uroteliales no atípicos: algunos autores utilizan esta categoría para reflejar la presencia en la orina espontánea de una descamación de grupos celulares sin atipia en número mayor a lo esperado. La presencia de grupos uroteliales no atípicos puede sugerir la presencia de un tumor de bajo grado, aunque también pueden observarse en cambios reactivos secundarios a inflamación, litiasis y como efecto de los tratamientos realizados.

Citología atípica: las células muestran aumento del tamaño nuclear pero con mínima hiper cromasia o ninguna. Este diagnóstico debe considerarse como inespecífico, ya que la atipia puede ser causada por tumores, litiasis, infecciones o instrumentaciones previas.

Células sospechosas o sugestivas de malignidad: este diagnóstico implica que los hallazgos son ambiguos, las células neoplásicas están mal conservadas o son demasiado escasas para establecer un diagnóstico excluyente de malignidad.

Positiva para células malignas o citología neoplásica: existen cambios concluyentes de malignidad; en general, son muestras mucho más celulares, las células se disponen sueltas o en grupos y presentan una marcada variación en tamaño y forma, con una relación núcleo/citoplasma muy aumentada o a favor del núcleo. Los criterios citológicos más importantes de malignidad se estudian en el núcleo, las alteraciones morfológicas son tanto más importantes cuanto mayor sea el grado del tumor. El núcleo de las células neoplásicas es irregular, pleomórfico, marcadamente hiper cromático y con un patrón de cromatina claramente irregular, con zonas más claras y otras más granulares. La membrana nuclear tiene un contorno irregular con pliegues o hendiduras y los nucléolos generalmente son grandes, múltiples o irregulares. La mayor parte de estos diagnósticos corresponden a tumores uroteliales de alto grado: G II y G III de la clasificación de la OMS 1973 y de alto grado de la clasificación de la OMS/ISUP 1998 y OMS 1999.

Exactitud diagnóstica de la citología de orina en el diagnóstico de tumores del TUS

La exactitud diagnóstica, definida como el porcentaje de diagnósticos correctos, tanto positivos como negativos, varía entre el 23% y el 100%, de acuerdo con diferentes estudios publicados, lo que se debe a diversos factores, como variaciones en la obtención de las muestras, técnicas de citopreparación, terminología y criterios diagnósticos utilizados, subjetividad de la interpretación y experiencia del citopatólogo. Los métodos de recolección y el rigor en el procesamiento

del material son uno de los factores que más contribuyen a las grandes variaciones observadas en la eficacia del diagnóstico citológico de las neoplasias del TUS. Así, la citología exfoliativa de pelvis y uréter podría detectar entre 23% y 92% de los tumores, si bien la mayoría de los autores refieren cifras de alrededor del 60%; mientras que la evaluación de muestras de orina obtenidas por instrumentación ureteral tendría eficacia diagnóstica muy superior: del 77% al 100%. El lavado ureteral identifica entre el 85% y el 97% de los casos de carcinoma urotelial, y la eficacia diagnóstica del material obtenido por cepillado es muy alta, oscila entre 72% y 100%. En definitiva, la mayor eficacia diagnóstica de la citología del lavado y cepillado del TUS pone de manifiesto la importancia de la obtención selectiva de material que contiene células mucho mejor conservadas que las que se encuentran descamadas en la orina espontánea. Además, el lavado tiene la ventaja adicional de incluir un área de muestreo más amplia, con la inclusión de zonas poco accesibles como los cálices renales; pero, con todo, el lavado y el cepillado pueden ser métodos complementarios.

El procesamiento de bloques celulares, cuando existen fragmentos visibles, además de alta eficacia diagnóstica (97%) permite graduar los tumores –cotejando criterios citológicos y arquitecturales– y un número mayor de diagnósticos de tumores de bajo grado.

Sensibilidad: es característico que la citología urinaria del TUS (al igual que la citología de la vejiga) falla en la identificación de los tumores de bajo grado. Por ello, el diagnóstico citológico de las neoplasias uroteliales de bajo grado es muy relevante. Estas neoplasias están revestidas por células uroteliales muy semejantes a las células normales, su atipia citológica es mínima o ausente, lo que dificulta o imposibilita el diagnóstico citológico correcto de malignidad; además, las células neoplásicas exfoliadas de los tumores de bajo grado pueden confundirse con las alteraciones producidas en las células uroteliales por procesos inflamatorios o irritativos. Debido a esto, la sensibilidad de la citología de orina de estos tumores de bajo grado es baja, y la tasa de falsos negativos es alta.

Las neoplasias papilares de bajo grado muestran grupos tridimensionales de células uroteliales uniformes, sin pleomorfismo, con hiperchromasia mínima o ausente y mitosis infrecuentes; es más, en muchos casos es muy difícil determinar si son verdaderas estructuras papilares o grupos de células uroteliales normales con artefactos debido a la citocentrifugación, lo que puede llevar a un diagnóstico falso positivo. Un buen criterio para diferenciar las neoplasias papilares de bajo grado de los grupos de urotelio normal es la falta de maduración superficial, es decir, la ausencia de células superficiales en el borde de los fragmentos papilares neoplásicos, aunque este hallazgo no se encuentra en todas las neoplasias de bajo grado. La presencia de un “collarete citoplasmático” más oscuro en las superficies de los grupos celulares se ha esgrimido como criterio específico que apoya la naturaleza benigna o reactiva de un grupo celular, aunque algunos autores no lo encuentran siempre presente en grupos benignos.

Recientes estudios inmunohistoquímicos confirmaron que la presencia de este “collarete” es un buen criterio para establecer la benignidad de un grupo celular, con un aumento de hasta el 100% en la sensibilidad en la detección de neoplasias de bajo grado en cepillados ureterales.

Las neoplasias uroteliales de bajo grado presentan además otros detalles citológicos: fondo limpio, aspecto monótono de células sueltas –que se encuentran alrededor de los grupos, sin la mezcla normal de células uroteliales grandes y pequeñas–, grupos celulares poco cohesivos, borde irregular de los grupos papilares y citoplasma homogéneo. Con respecto a los cambios nucleares, se describe superposición nuclear, núcleo excéntrico con aumento del tamaño nuclear y de la relación núcleo/citoplasma, hiperchromatismo leve, cromatina finamente granular y ausencia de nucléolo prominente.

Especificidad: la especificidad reflejada en las diferentes series de estudios citológicos del TUS es alta, y oscila entre 80% y 100%. Los falsos positivos son escasos. La utilización de varios criterios de malignidad es necesaria antes de emitir un diagnóstico de positividad. Potts describe una especificidad alta en el diagnóstico de tumores de alto grado cuando combina tres criterios diagnósticos: superposición nuclear, aumento de la relación núcleo/citoplasma y variabilidad nuclear.

Ante una discrepancia entre los diagnósticos citológicos e histológicos será necesario realizar una correlación cuidadosa entre los hallazgos radiológicos, endoscópicos y patológicos antes de emitir el diagnóstico citológico.

Carcinoma in situ

Un aspecto muy importante del carcinoma *in situ* (CIS) es que la fuente principal del carcinoma invasor no son las lesiones papilares, sino las lesiones neoplásicas planas asociadas. Desde el punto de vista clínico, los datos endoscópicos y radiológicos son poco concluyentes, mientras que el cuadro citológico de malignidad es muy evidente; es más, la citología de orina es, junto con la biopsia abierta, el único medio de diagnóstico de CIS del TUS, en especial en los casos en los que la pielografía intravenosa, retrógrada o la ureteroscopia no muestran alteraciones neoplásicas asociadas. En casos de CIS la orina espontánea contiene abundantes células neoplásicas descamadas sobre un fondo limpio, su eficacia diagnóstica es superior a la del material obtenido por cepillado. Por lo tanto, la citología urinaria es una herramienta diagnóstica muy eficaz en el CIS y en las neoplasias uroteliales de alto grado, con sensibilidad próxima al 90% y especificidad entre el 98% y el 100%.

Limitaciones del diagnóstico citológico

Además de las limitaciones mencionadas, el diagnóstico de papiloma no puede establecerse con criterios citológicos ya que, por definición, las células uroteliales que revisten los ejes conectivo-vasculares en los papilomas deben ser citológicamente normales. La presencia de invasión no puede establecerse sobre la base de criterios citológicos en ningún tipo de

muestra. Este diagnóstico lo deberá establecer el estudio histológico.

La propuesta de la nueva clasificación de las neoplasias uroteliales ha tenido aceptación variable y aún hoy es objeto de controversias. Con respecto a su impacto en la correlación cito-histológica de los diagnósticos de las neoplasias uroteliales, el efecto ha sido el contrario a lo esperado, ya que esta clasificación no aumenta la sensibilidad de la citología de orina para la detección de neoplasias de bajo grado. Asimismo, tampoco aumenta la especificidad entre el diagnóstico de neoplasia papilar de bajo potencial de malignidad y carcinoma urotelial de bajo grado.

Nuevos biomarcadores

En los últimos años se han desarrollado una serie de técnicas moleculares que podrían ser de gran ayuda si demuestran claramente que pueden aumentar la sensibilidad del diagnóstico de las neoplasias uroteliales de bajo grado. Entre estos métodos se incluyen biomarcadores como la expresión de antígeno X de Lewis, emparentado con los antígenos de grupo ABO; la expresión del antígeno tumoral de vejiga; determinación de proteínas de la matriz celular (NMP) específicas de tumor (NMP-22, BCLA-4); productos de degradación del fibrinógeno y de la fibrina; ácido hialurónico y hialuronidasa asociados con tumor; factores de crecimiento; reguladores del ciclo celular; telomerasa; además de marcadores genéticos moleculares y aneuploidia del ADN. Estas técnicas ofrecen la ventaja potencial de aumentar la sensibilidad en la detección de neoplasias incipientes de bajo grado, pero la mayoría están limitadas por una especificidad menor con respecto a la citología de orina, ya que ninguno de los anticuerpos monoclonales desarrollados hasta la fecha demostró ser específico de tumor. La mayor parte de los estudios con estas técnicas se refieren a neoplasias vesicales, son escasos los trabajos que valoraron su eficacia en neoplasias del TUS.

Resumen y conclusiones

La citología de orina, sobre todo la que se obtiene de forma selectiva del TUS con ayuda de técnicas endoscópicas y visualización directa, es un método diagnóstico adecuado y fiable para detectar neoplasias uroteliales de pelvis renal y uréter. Para conseguir resultados precisos es necesaria una estrecha correlación clínica, radiológica, endoscópica y citológica. Otros factores importantes para aumentar la sensibilidad y especificidad de los diagnósticos citológicos son la experiencia del urólogo para obtener las muestras más representativas, el adecuado procesamiento de éstas y la experiencia del citopatólogo en la interpretación de los hallazgos citológicos.

En el CIS y en las neoplasias uroteliales de alto grado de TUS la citología de orina alcanza su mayor rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad próxima al 90% y especificidad entre 98% y 100%. Para el diagnóstico de TUS de bajo grado, pese a su baja sensibilidad, la citología sigue siendo de gran utilidad en muestras obtenidas en forma selectiva mediante cateterismo.

5 - Suplementación Hormonal y Disfunción Eréctil

Aversa A, Isidori AM, Greco EA y colaboradores

Cattedra di Medicina Interna, Department of Medical Pathophysiology, University "La Sapienza", Roma, Italia

[Hormonal Supplementation and Erectile Dysfunction]

European Urology 45(5):535-538, May 2004

En los hombres añosos con deficiencia parcial de andrógenos se debería considerar la combinación de testosterona e inhibidores de las fosfodiesterasas para mejorar la función eréctil y la calidad de vida.

Introducción

La observación de que la declinación de los andrógenos en los hombres está asociada con disminución del número y de la calidad de las erecciones se estableció hace mucho tiempo. Históricamente, se pensó que el papel fundamental de los andrógenos para mantener la actividad sexual era ejercido principalmente sobre el interés sexual o libido.

A finales de la década de 1990, los estudios en animales y en seres humanos demostraron que la expresión del gen de la enzima óxido nítrico sintetasa (ONS) en el pene dependía de la presencia de niveles adecuados de andrógenos. Se encontró que la supresión de andrógenos inducía la disminución de la expresión de la ONS, asociada con reducción de la presión intracavernosa, la que era rápidamente revertida por la terapia de reemplazo androgénica. Más recientemente, se demostró que la función facilitadora de la testosterona sobre la función eréctil no era exclusivamente dependiente del óxido nítrico y que la castración, además de reducir la expresión de la ONS, puede también afectar la expresión del gen de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE 5), tanto en animales como en seres humanos.

Por otra parte, se observó que la eficacia del tratamiento de la disfunción eréctil (DE) con los inhibidores de la FDE 5 puede ser menor en los pacientes con hipogonadismo subclínico, en quienes los niveles de andrógenos no han sido previamente normalizados. En general, esa evidencia indica que la testosterona está involucrada en el mantenimiento de la actividad sexual en múltiples lugares, y que las concentraciones sanguíneas adecuadas de testosterona son necesarias para mantener intacto el mecanismo molecular de la erección peniana.

Vías de las acciones androgénicas

La testosterona es la mayor responsable del inicio, desarrollo y mantenimiento de las características sexuales primarias y secundarias, así como del papel sobre el comportamiento y la potencia sexual

masculina normal. Un elemento clave de los efectos biológicos de la testosterona es su conversión en metabolitos bioactivos. Si bien solamente una pequeña fracción menor al 5% de la testosterona sufre generalmente esa transformación en los tejidos locales, la conversión amplifica y diversifica su acción. El pasaje hacia su metabolito 5 alfa reducido, la dihidrotestosterona (DHT), por acción de la alfa 5 reductasa, ya sea de tipo 1 o de tipo 2 amplifica la acción de la testosterona, debido a que la DHT tiene más potencia molecular por su mayor afinidad de unión y su menor índice de disociación del receptor androgénico (RA). En la próstata, la inducción de autorregulación positiva por la DHT de tipo 2 de la 5 alfa reductasa produce que prácticamente toda la testosterona que ingresa sea convertida en DHT, potenciando enormemente los efectos locales mediados por el RA. Las 5 alfa reductasas de tipo 1 y de tipo 2 han sido identificadas en los tejidos vasculares de acuerdo con su actividad enzimática e inmunorreactiva, si bien las consecuencias biológicas de la amplificación androgénica en las paredes vasculares requiere aún ser clarificada. Por otra parte, la conversión de testosterona en estradiol por acción de la enzima CYP19 aromatasas, diversifica la acción androgénica por activación de los receptores estrogénicos.

En la circulación, la testosterona se une a una beta globulina plasmática –la globulina de unión hormonal sexual (GUHS), que proviene del hígado– y, en menor medida, a la albúmina. La GUHS tiene un solo sitio de unión androgénica por cada molécula y se une también al estradiol. Se une a la DHT con afinidad 2 o 3 veces mayor que a la propia testosterona. En la sangre, aproximadamente el 60% de la testosterona se encuentra unida a la GUHS (baja capacidad, alta afinidad), y el 38% a la albúmina y a otras proteínas (alta capacidad, baja afinidad). Solamente el esteroide no unido a la proteínas (2%) es biológicamente activo. La vía clásica de acción androgénica incluye la unión del esteroide al RA, un factor de transcripción activado por el ligando que actúa sobre el genoma. La acción genómica del RA está modulada por una gran variedad de correguladores, que son proteínas que ajustan específicamente la expresión genética potenciando (coactivador), o restringiendo (correpresor) la transcripción.

La sensibilidad androgénica podría estar modulada por un polimorfismo funcional del RA, que influye sobre la fuerza de la señal genómica traducida a partir de su interacción con un andrógeno como ligadura de unión. Uno de estos polimorfismos del RA funcionales es el exón 1 triple CAG (poliglutamina), por el cual la longitud repetida se correlaciona inversamente con la sensibilidad androgénica. En la población normal, las longitudes cortas repetidas se asocian con mayor riesgo de cáncer prostático, mientras que las repeticiones largas se relacionan con efectos androgénicos reducidos sobre los lípidos y la reactividad vascular, así como sobre la producción de esperma. La extensión patológica mayor a 40 repeticiones provoca una enfermedad de la neurona motora, el síndrome de Kennedy o atrofia muscular bulbar y medular, con insensibilidad androgénica asociada. Si tal especificidad de la respuesta androgénica influye o no en las evoluciones

cardiovasculares futuras es algo que aún debe ser estudiado.

Existe actualmente considerable evidencia de los rápidos y no genómicos efectos de los esteroides, incluidos los andrógenos. La acción no genómica esteroide se distingue de los efectos genómicos por su rápida aparición en segundos o minutos, que es más rápida que los mecanismos genómicos; por la falta de sensibilidad para la inhibición del ARN y de la síntesis proteica; porque los efectos reproducidos por los esteroides impiden acceder al núcleo, y porque no son usualmente bloqueados por los antagonistas clásicos debido a la diferente especificidad esteroide con respecto a los típicos receptores nucleares. Como para otros esteroides, los efectos no genómicos de los andrógenos incluyen característicamente la inducción rápida del segundo mensajero convencional de la señal de transducción de las cascadas, lo que incluye aumento del calcio citosólico y activación de las proteinquinasas A y C y del MAPK, lo que lleva a efectos celulares diversos como relajación del músculo liso, transmisión de la señal de unión y neuromuscular y plasticidad neuronal. Por último, se demostró que la testosterona inhibe la entrada de calcio en células musculares lisas aisladas.

Testosterona y función eréctil

A partir de la escasa evidencia de la dependencia androgénica de la función sexual se ha descrito que la relación entre el nivel sérico de testosterona y la función sexual en los hombres es variable. Datos recientes apoyan la teoría de que los andrógenos presentan efecto beneficioso sobre el funcionamiento sexual.

La opinión médica acerca de la eficacia de los suplementos de testosterona en hombres con DE se encuentra todavía dividida. Algunos datos sugieren que la función sexual puede ser mantenida por niveles relativamente bajos de testosterona en adultos jóvenes sanos. Las dosis de testosterona superiores a las fisiológicas administradas a esos hombres adultos sanos pueden incrementar el interés sexual o la excitación, pero no aumentan la frecuencia de actividades sexuales como la masturbación o el coito. Los autores informan haber encontrado recientemente efecto positivo con la suplementación de testosterona en casos de fracaso con sildenafil, en presencia de niveles de testosterona normales a bajos, a partir de la hipótesis de que la eficiencia androgénica podría alterar la expresión de la FDE 5 en el pene humano. Más recientemente, demostraron que los andrógenos regulan en forma positiva la actividad funcional de la FDE 5 en los cuerpos cavernosos de animales y seres humanos y, por lo tanto, podrían ser responsables de la respuesta clínica completa a la FDE 5.

En conclusión, los autores consideran que existe un nivel de umbral sérico de testosterona por debajo del cual la función sexual se ve alterada y por encima del cual la función sexual se mantiene. De todas maneras, agregan, la existencia de datos con respecto a la independencia de la función sexual de los niveles de testosterona requiere imperiosamente la realización de grandes estudios clínicos controlados, acerca de la administración de testosterona a los hombres con valores normales a bajos y DE. También se requieren

datos adicionales para dilucidar la relación entre la dosis y la respuesta en otros procesos fisiológicos dependientes de los andrógenos, tales como el metabolismo lipídico y proteico, la fortaleza muscular y el metabolismo mineral y óseo, así como datos de largo plazo sobre la seguridad y la tolerancia.

Conclusiones

La deficiencia de testosterona determina una secuencia de eventos moleculares en el pene, que llevan a capacidad disminuida para la relajación del músculo liso y de las células endoteliales. La DE debida al hipogonadismo puede estar presente en hasta el 30% de la población masculina adulta, y en aproximadamente las 2/3 partes de los casos responden a la terapia de reemplazo androgénica. La evidencia reciente sugiere que los andrógenos podrían controlar directamente la expresión y la actividad de la FDE 5 en el cuerpo cavernoso humano, por lo que en pacientes seleccionados con valores de testosterona total por debajo de 10 a 13 nmol/l, o de testosterona libre menores a 200 a 250 pmol/l, la suplementación androgénica puede mejorar la respuesta terapéutica a los inhibidores de la FDE 5. Esa suplementación debe efectuarse con precaución por los posibles efectos adversos graves, y los individuos tratados deben ser evaluados cuidadosamente debido a las acciones sistémicas de la testosterona.

6 - Evaluación del Paciente con Hematuria

Yun E, Meng M y Carroll P

Department of Urology, University of California at San Francisco; Mount Zion Comprehensive Cancer Center, San Francisco, EE.UU.

[*Evaluation of the Patient with Hematuria*]

Medical Clinics of North America 88(2):329-343, Mar 2004

Revisión de la literatura actual y proposición de la evaluación óptima y moderna de los pacientes que consultan por hematuria.

La hematuria, o presencia de sangre en la orina, se puede originar en cualquier parte del aparato urinario y puede ser el único signo de presentación de una enfermedad urológica de importancia. El refinamiento y los avances en las tecnologías endoscópicas y por imágenes han logrado que la evaluación ambulatoria de los pacientes con hematuria sea sencilla, segura y económica. El conocimiento por parte del médico de atención primaria de las etiologías potenciales y los regímenes diagnósticos resulta en una derivación apropiada al urólogo y asegura que las decisiones

terapéuticas óptimas, de ser necesarias, puedan realizarse en un tiempo oportuno.

Típicamente, la hematuria franca provoca la rápida consulta al facultativo y existe poco debate acerca de la necesidad de una evaluación minuciosa en estos casos. Así, la sangre visible en la orina es el síntoma inicial en hasta el 85% de los pacientes con cáncer de vejiga y del 40% en aquellos con carcinoma renal.

Este artículo revisa la literatura actual y propone la evaluación óptima de los pacientes que consultan por hematuria.

Detección y definición de hematuria

La identificación de una cantidad anormal de glóbulos rojos (GR) en la orina reside en la detección precisa y en la definición acerca de cuál es el valor en sangre. Los individuos sanos pueden excretar GR en la orina, en al menos 9% a 18% de los integrantes de diversos grupos se detectó hematuria microscópica; sin embargo, el valor umbral debajo del cual se considera que la hematuria es normal no ha sido establecido. El grado de hematuria puede cuantificarse mediante cámaras de conteo o por recolección programada, en los cuales se puede calcular el número de GR por volumen de orina excretada. Diversos informes sugieren que el límite superior de la excreción normal de GR es de 500 000 a 600 000 GR en 12 horas, con un volumen urinario de 300 ml. A pesar de ser sumamente sensible y precisa, la técnica insume tiempo, por lo que existen diferentes alternativas, como la microscopia invertida y la microscopia por contraste de fase. Las dos pruebas más utilizadas son la detección mediante tiras reactivas y el examen microscópico del sedimento urinario.

Las tiras reactivas urinarias utilizan un reactivo químico en el cual la actividad tipo peroxidasa de la hemoglobina cataboliza la oxidación de un cromógeno indicador. Un resultado verde en la tira de celulosa indica la presencia de hematuria, y la intensidad del color cambia en forma proporcional a la cantidad de hemoglobina presente. Este método tiene una sensibilidad del 91% al 100% y una especificidad variable entre el 65% y el 99% para la detección de hematuria macroscópica mayor a 3 GR por campo de alto aumento. Los falsos positivos pueden observarse en presencia de mioglobina, hemoglobina libre y soluciones antisépticas como yodopovidona. Algunos investigadores creen que la detección de hematuria mediante estas tiras debe ser confirmada por microscopia urinaria, dada la especificidad limitada de las tiras reactivas. Sin embargo, otros datos sugieren que la sola identificación de hematuria mediante tiras reactivas requiere evaluación urológica: esto probablemente se relaciona con la naturaleza intermitente de la hematuria en muchas condiciones.

El método estándar para la determinación del sedimento eritrocitario comienza con la centrifugación de 10 ml de orina a 2 000 rpm durante 5 minutos. El sedimento es luego resuspendido y examinado en



Ante cualquier consulta o duda sobre los textos de esta edición, comunicarse con atencion@lector@siicsalud.com

microscopio a 400 aumentos. Se utilizan numerosos protocolos, sin embargo, las diferencias en cada variable pueden afectar la detección de GR. Más aun, el examen del sedimento urinario es semicuantitativo y puede no correlacionar directamente con la técnica del recuento por cámaras. Dos GR por campo de alto aumento en la microscopia urinaria equivalen aproximadamente al umbral mencionado de 500 000 GR en 12 horas.

La hematuria microscópica con frecuencia se define como la presencia de más de 3 GR por campo de alto aumento. Debe señalarse que algunos investigadores utilizaron un valor de corte más alto para la identificación de hematuria anormal, mientras que para otros debería evaluarse cualquier grado de hematuria.

Dada la naturaleza intermitente de este hallazgo, algunos autores sugieren que los pacientes que presentan dos de tres especímenes urinarios positivos deberían ser sometidos a investigaciones adicionales. Sin embargo, no existe un valor umbral para la exclusión segura de carcinoma de células transicionales. Las muestras deberían obtenerse del chorro medio, sin instrumentación, en un recipiente estéril y deberían ser evaluadas dentro de la hora de emitidas. Si esto no puede realizarse, la muestra debe refrigerarse. El análisis urinario aporta información acerca de la presencia de GR, pero también puede sugerir el sitio de origen del sangrado. Los acúmulos de GR, las células dismórficas y la proteinuria se han descrito en pacientes con hematuria de origen glomerular, mientras que los GR de morfología normal son inespecíficos. La presencia de acantocitosis puede ser aun más específica para la identificación de patología de origen glomerular. Sin embargo, debe señalarse que hay gran variabilidad en la microscopia realizada en los laboratorios, y que los pacientes con hallazgos ambiguos deberían ser evaluados en todos los aspectos. La orina también deberá ser procesada para la detección de hematuria y la presencia de infección. Asimismo deberá determinarse la creatinemia; las pruebas adicionales de laboratorio estarán determinadas por los antecedentes de los pacientes o por los hallazgos específicos.

Epidemiología

En varios estudios retrospectivos se estimó que la prevalencia global de hematuria microscópica varía entre el 2.5% y el 13%, lo que depende de los parámetros utilizados para su definición, del número de pruebas de pesquisa realizadas y de las características demográficas de la población estudiada. Al utilizar el criterio de más de 3 GR por campo de alto aumento en dos de tres muestras, un investigador halló una prevalencia de sólo 0.1%, con un incremento en la edad por encima de los 50 años. En general, la hematuria detectada por tiras reactivas o por análisis del sedimento urinario está asociada con el aumento de la edad, con el género femenino y con la realización de pruebas reiteradas.

La pesquisa de hematuria microscópica asintomática es controvertida. Aunque el cáncer de vejiga es la neoplasia más frecuente detectada en pacientes con hematuria microscópica, el rastreo en la población general no se recomienda. La decisión de realizar la

pesquisa de un paciente con hematuria asintomática se basa en el juicio clínico del facultativo sobre la historia clínica y el examen físico. Los factores de riesgo para una enfermedad subyacente de importancia deben ser considerados e incluyen tabaquismo, exposición ocupacional (benceno, aminas aromáticas), edad mayor a 40 años, antecedentes urológicos, infección del tracto urinario, abuso de analgésicos, micción irritativa, irradiación pélvica y el empleo de ciclofosfamida.

Etiología

La hematuria en un paciente adulto puede tener diversas etiologías, desde aquellas con riesgo de vida hasta las que son progresivas pero benignas. Los diagnósticos potenciales a los que se arriba durante una evaluación típica de hematuria incluyen, entre otros: *etiología renal no glomerular* (carcinoma de células renales, carcinomas transicionales, nefrolitiasis, infarto renal, trombosis de la vena renal, necrosis papilar, enfermedad de células falciformes, enfermedad poliquística); *etiología renal glomerular* (nefropatía por IgA, glomerulonefritis aguda, enfermedad de la membrana basal delgada, nefritis lúpica, síndrome de Alport); *enfermedades del aparato urinario inferior* (carcinoma de células transicionales, cistitis intersticial, cistitis bacteriana, cistitis inducida por radiación, divertículos y papilomas vesicales, cáncer de próstata, prostatitis, hiperplasia prostática benigna, epididimitis, uretritis); *causas diversas* (exceso de anticoagulación, aneurismas de aorta abdominal, linfoma, mieloma múltiple, traumatismos genitourinarios, ejercicio extenuante).

Las etiologías glomerulares más frecuentes incluyen la nefropatía por IgA (enfermedad de Berger) y la enfermedad de la membrana basal delgada, mientras que las fuentes extrarrenales más frecuentes son los cálculos, las infecciones y las neoplasias.

En aquellos estudios en los cuales se sometió a los pacientes a evaluación completa (que incluyó urocultivo, realización de imágenes del aparato urinario superior, citología urinaria y citoscopia) se pudo identificar una causa de hematuria en 32% a 100% de los pacientes. De esta forma, desde el punto de vista del urólogo, la hematuria que se presenta en una persona de más de 40 años representa una neoplasia hasta que se pueda demostrar lo contrario.

Evaluación

El examen de la hematuria debería comenzar con una historia clínica detallada, que incluya la exposición de tipo ambiental, ocupacional y a radiaciones, y todas las medicaciones. El tabaquismo es un factor de riesgo conocido para el carcinoma transicional de vejiga, confiere un aumento de 3 a 5 veces en el riesgo. La exposición ocupacional a aminas aromáticas y amidas como la 4-aminobifenilo, la benzidina y la 2-naftilamina puede ocurrir en la fabricación de materiales de cuero y gomas, y en especial es preocupante es la exposición laboral en fábricas de producción de tinturas de anilina. Varios tipos de medicamentos han sido implicados como causantes de hematuria, la ciclofosfamida y el mitotano son los más notorios, ya que pueden inducir la aparición de cistitis hemorrágica. El consumo crónico de drogas antiinflamatorias no esteroides –particularmente

fenacetina— ha sido implicado en necrosis papilar y en la transformación maligna del urotelio. Finalmente, diversas drogas pueden causar nefritis intersticial alérgica, como la penicilina y las cefalosporinas.

Debería realizarse una mención especial en relación con los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante, especialmente warfarina. Por lo común, la anticoagulación en sí misma no induce la aparición de hematuria *de novo*, y el hecho de que un paciente anticoagulado presente hematuria no evita la realización de una evaluación urológica completa.

Además de la historia clínica, el examen físico aporta generalmente un acercamiento hacia la etiología de la hematuria. El edema periférico se asocia con síndrome nefrótico. Los trastornos cardíacos, especialmente la fibrilación auricular, predisponen al embolismo de la arteria renal. El examen del abdomen puede revelar una masa en los flancos o la pulsatilidad de un aneurisma de aorta. La sensibilidad del ángulo costovertebral sugiere nefrolitiasis, obstrucción de la unión ureteropélvica o pielonefritis. El examen genital y rectal puede poner en evidencia prostatitis, cáncer de próstata, epididimitis o estenosis del meato, en los hombres. En las mujeres, la evaluación uretral y vaginal es necesaria para descartar cualquier causa local de hematuria.

La repetición del análisis urinario está justificada si durante la evaluación inicial existe la sugerencia clara de una causa no neoplásica, incluidas actividad sexual, deportes vigorosos, menstruación o infecciones virales. Si se sospecha alguna etiología, se puede repetir el análisis de orina a las 48 horas. Los pacientes con hematuria persistente requieren evaluación completa. Aquellos con hematuria y evidencia de infecciones urinarias deberían ser reexaminados seis semanas después de la antibioticoterapia; quienes presentan resolución de la hematuria sólo necesitan consideración de los factores predisponentes a la infección.

Los pacientes con hematuria microscópica y otros signos como proteinuria, acúmulos de GR, GR dismórficos o insuficiencia renal deberían ser evaluados para descartar patología del parénquima renal subyacente. Si no se puede identificar un trastorno sistémico (lupus, vasculitis), la biopsia renal puede estar justificada para establecer diagnóstico, determinar pronóstico y ayudar a guiar el tratamiento. Como ya se mencionó, la nefropatía por IgA y la enfermedad de la membrana basal delgada son las causas glomerulares más frecuentes de hematuria aislada y tienen típicamente pronóstico excelente; sin embargo, estos casos requieren seguimiento dado el potencial de desarrollo de hipertensión y proteinuria en aumento.

Citología y marcadores tumorales

El examen citológico de las células descamadas dentro de la orina es en la actualidad la mejor prueba no invasiva para la detección de neoplasia de origen urotelial. Es relativamente insensible (40% al 76%) para la detección del cáncer de vejiga y es dependiente de diversos factores. Por ejemplo, los tumores de bajo grado y de bajo estadio generalmente tienen citología negativa y se descubren sólo mediante visualización citoscópica. La sensibilidad de este método se puede incrementar con la obtención de la primera orina de la

mañana. Otra desventaja de la interpretación citológica es la dependencia de la habilidad del citopatólogo. No obstante, las citologías urinarias positivas son casi diagnósticas de neoplasia urotelial, mientras que las que resultan negativas no excluyen la presencia de estos tumores.

En pacientes con hematuria microscópica que se niegan a realizarse una citoscopia o que son considerados de bajo riesgo para el desarrollo tumoral, se puede realizar solamente la evaluación citológica de la orina. El hallazgo de células atípicas o sospechosas justifica la evaluación completa con el examen citoscópico de la vejiga. Por el contrario, en el paciente de bajo riesgo con apariencia citoscópica normal de la vejiga no es probable que la citología arroje resultados positivos y es opcional. De esta manera, en los pacientes con riesgo alto debería realizarse citología urinaria en combinación con citoscopia, mientras que en aquellos con bajo grado puede comenzarse con el examen citológico de la orina emitida o citoscopia.

Dada la sensibilidad variable de la citología urinaria para la detección del cáncer de vejiga, se han realizado esfuerzos para desarrollar métodos modernos y no invasivos para detectar células malignas en la orina. En la actualidad, existen varios marcadores disponibles, e incluyen las pruebas BTA, BTA-Trak, NMP22 y telomerasa. En general, estas determinaciones tienen una mejoría en la sensibilidad para cánceres de bajo grado y de bajo estadio, pero carecen de especificidad. El empleo de estos marcadores como métodos de pesquisa para pacientes con hematuria microscópica es poco claro y necesita investigaciones adicionales.

Evaluación radiológica

El objetivo de la obtención de imágenes del aparato urinario superior en pacientes con hematuria microscópica es identificar las fuentes, como el carcinoma de células renales, carcinoma urotelial del sistema pielocalicial y uréter, urolitiasis e infección renal. Todas las modalidades por imágenes radiológicas actuales tienen un uso limitado para la identificación de lesiones dentro de la vejiga, como el cáncer urotelial.

La urografa intravenosa ha sido utilizado por casi 70 años como el estudio de elección para la evaluación radiológica del tracto urinario superior. Las ventajas de esta modalidad incluyen la visualización completa del tracto urinario superior, la identificación de anomalías sutiles del sistema pielocalicial y una excelente definición de los defectos de llenado del uréter. Algunos investigadores creen que esta modalidad por imágenes pierde la detección de lesiones renales pequeñas de la cara anterior y posterior del riñón, y la de laceraciones parenquimatosas. En las masas encontradas mediante tomografía computada (TAC), la sensibilidad del urograma intravenoso es de 21%, 52% y 85% para lesiones de menos de 2, de 2 a 3 y de más de 3 cm, respectivamente. El papel del urograma intravenoso es incuestionable para la identificación de relaciones anatómicas específicas del tracto urinario superior, como el ángulo



infundibulopélvico antes del tratamiento de los cálculos. El uso continuo del urograma intravenoso está basado en su probada eficacia para la esquematización diagnóstica de la hematuria, en la estandarización de la técnica y en su bajo costo en la mayoría de los centros.

Se halla en aumento el uso de la ecografía en lugar del urograma intravenoso debido a la ausencia de radiación a la que se expone al paciente y a la no utilización de material de contraste. Sin embargo, también puede perder la detección de pequeñas masas renales. Asimismo, el delineamiento del sistema colector y de la anatomía ureteral es mejor con la ecografía intravenosa cuando se la compara con la ecografía. A pesar de ello, el ultrasonido puede identificar tumores pélvicos renales y su sensibilidad global para la detección de patología del aparato urinario superior es comparable entre ambos métodos, con tasas superiores al 90% para ambos. La ecografía aporta además una excelente visualización de los quistes intrarrenales.

La TC casi reemplazó la ecografía y la urografía como método de diagnóstico por imágenes primario para la hematuria. Con frecuencia primero se realiza una TC espiralada sin contraste y es el mejor estudio para el cólico renal y la detección de cálculos. La posterior administración de contraste provee una caracterización excelente de las masas potenciales dentro del riñón, y las imágenes obtenidas con retraso luego de la administración del material contrastado pueden sugerir la presencia de obstrucción urinaria o lesiones dentro del sistema colector. Las ventajas de la TC incluyen la detección y caracterización precisas de quistes y masas renales, y la identificación de infecciones renales y pararrenales. Más aun, puede proveer información acerca de las estructuras urinarias (por ejemplo, la vena renal) que pueden afectar las decisiones terapéuticas posteriores y las anomalías en órganos no urológicos como el hígado y la aorta.

En conjunto, el examen del aparato urinario superior debería ajustarse a la medida de cada paciente individual. Tanto el urograma intravenoso como la TC son métodos iniciales por imágenes apropiados. Por ejemplo, en pacientes sin factores de riesgo para neoplasia, un estudio no contrastado que identifique urolitiasis puede ser suficiente. En todos los otros pacientes, incluso aquellos sin evidencia de litiasis, es necesaria la realización posterior de imágenes contrastadas. En los casos que presentan bajo riesgo para neoplasia o que no toleran la administración de material intravenoso de contraste, deberían realizarse ecografía y radiografía simple de abdomen. En los que presentan alto riesgo o alguna anomalía, el llenado retrógrado de los uréteres con contraste (pielografía retrógrada) complementa la ecografía renal. La resonancia magnética provee imágenes excelentes del aparato urinario superior, pero su costo y su limitada disponibilidad argumentan en contra de su empleo como prueba inicial.

Riesgos asociados con la administración de contraste endovenoso

Aunque la incidencia es baja, la nefropatía por contraste ha sido informada en individuos previamente sanos, pero habitualmente se presenta en pacientes

con patología renal preexistente, aquellos que están deshidratados y los que tienen diabetes mellitus. Se cree que el mecanismo de esta nefrotoxicidad es a través de isquemia tubular secundaria a la vasoconstricción y la liberación de radicales libres. Para disminuir al mínimo este riesgo se utiliza hidratación previa al procedimiento, agonistas selectivos de la dopamina y los medios de contraste de baja osmolaridad y no iónicos. Antes de realizar cualquier estudio contrastado, debería obtenerse un valor de creatinina sérica. Los pacientes que reciben metformina deberían suspenderla 48 horas antes del estudio y recomenzarla 48 horas después de la administración de contraste intravenoso. Más recientemente, la administración de acetilcisteína mostró reducir la disfunción renal asociada con la administración del contraste, debido presumiblemente a su fijación con los radicales libres.

Evaluación citoscópica

En la institución a la cual pertenecen los autores se prefiere que el estudio del aparato superior se realice antes de la evaluación citoscópica. La ventaja de este orden radica en que si se detecta una lesión en las imágenes del tracto urinario superior, ésta puede ser detectada potencialmente al mismo tiempo que se evalúa la vejiga, sometiéndolo de esta forma al paciente a un solo procedimiento. La citoscopia puede realizarse en el consultorio bajo anestesia local con mínimas molestias y morbilidad. Los citoscopios flexibles causan menor dolor al mismo tiempo que mantienen la misma precisión diagnóstica.

La citoscopia, en combinación con la obtención de imágenes del tracto urinario superior, está indicada en los pacientes con hematuria y que tienen más de 40 años, o en los de menos edad con algún factor de riesgo para cáncer de vejiga. Una citología urinaria espontánea negativa puede obviar la necesidad de realizar citoscopia en pacientes con hematuria microscópica. Las indicaciones para citoscopia posterior en la población de bajo riesgo incluyen el desarrollo de hematuria franca o de síntomas miccionales irritativos.

Conclusiones

Si bien existen pocas controversias acerca de la necesidad de realizar una evaluación completa del aparato urinario superior e inferior en pacientes con hematuria franca o visible, los investigadores no se han puesto de acuerdo acerca de cuáles pacientes requieren examen completo. La mayoría concuerda en que los mayores de 40 años, los que fuman y aquellos con antecedentes de exposición ocupacional o ingesta crónica de fenacetina deberían someterse a imágenes del aparato urinario superior. Las guías formales distribuidas, que fueron revisadas y modificadas de acuerdo con una encuesta nacional entre los facultativos, recomiendan la evaluación urológica completa en pacientes con hematuria microscópica que tienen más de 40 años, o en aquellos menores con antecedentes sospechosos de patología urológica. Esto permite la identificación de aquellos casos con riesgo más elevado para neoplasias mientras que disminuye al mínimo el número de exámenes en pacientes en los que es poco probable que tengan patología importante.

7 - Probabilidad de Recurrencia Bioquímica (Antígeno Prostático Específico) luego de la Prostatectomía Radical para el Cáncer de Próstata Clínicamente Localizado

Han M, Partin A, Zahurak M y colaboradores

James Buchanan Brady Urological Institute, Departments of Urology, Oncology and Pathology, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, EE.UU.

[Biochemical (Prostate Specific Antigen) Recurrence Probability Following Radical Prostatectomy for Clinically Localized Prostate Cancer]

Journal of Urology 169:517-523, Feb 2003

Mediante la utilización de tres parámetros, preoperatorios o posoperatorios, los nomogramas pueden ser empleados para establecer la probabilidad de supervivencia libre de recurrencia bioquímica a 3, 5, 7 y 10 años en hombres sometidos a prostatectomía radical retropúbica por cáncer de próstata clínicamente localizado.

Introducción

La recurrencia del cáncer es una preocupación para los hombres que son sometidos a tratamiento definitivo con intento curativo para el cáncer de próstata localizado; especialmente entre aquellos que deciden someterse a prostatectomía radical por la presencia de cáncer prostático clínicamente localizado, se informa que cerca del 30% experimenta un incremento aislado en los niveles del antígeno prostático específico (APE) durante su seguimiento. Además, los pacientes y los facultativos tratantes quieren conocer la probabilidad de recurrencia luego de la cirugía sobre la base de parámetros preoperatorios o posoperatorios, como el estadio tumoral, el grado y el APE cuando se toman decisiones terapéuticas.

Diversas variables clínicas y patológicas, individualmente o en conjunto, indican la probabilidad de recurrencia luego de la prostatectomía radical. Sin embargo, sigue sin aclararse qué variable o qué combinación de ellas indica con precisión recurrencia tumoral para cada paciente en particular.

Los autores decidieron hacer una revisión retrospectiva de una gran serie de pacientes sometidos a prostatectomía radical retropúbica para la identificación de variables clínicas y patológicas de recurrencia bioquímica de la enfermedad. Luego se utilizaron estos indicadores para desarrollar modelos multivariados, ajustados por el cambio en el riesgo relativo de recurrencia bioquímica con el tiempo, para la probabilidad de supervivencia libre de recurrencia bioquímica luego de prostatectomía radical retropúbica.

Materiales y métodos

Entre abril de 1982 y febrero de 1999, 2 494 hombres con adenocarcinoma prostático clínicamente localizado (estadios T1, T2 y T3a) se sometieron a linfadenectomía pélvica para estadificación y posterior prostatectomía radical retropúbica. De ese total, el 83.8% se incluyó en el análisis.

La edad promedio en el momento de la cirugía de los 2 091 casos analizados fue de 58.1 ± 6.6 años (valores límite: 33 a 76 años). El 40% y el 60% presentaban enfermedad T1c y T2, respectivamente. De los 1 872 pacientes con valores preoperatorios de APE, el 24% se halló por debajo de 4 ng/ml, el 55% presentaba valores de entre 4.1 y 10 ng/ml y los restantes (21%) tenían cifras superiores a 10 ng/ml.

Se realizó la estadificación de los casos de acuerdo con las Guías de Estadificación de 1992 de la American Joint Committee on Cancer con tacto rectal digital realizado por un solo especialista y determinaciones de rutina de niveles séricos de APE, fosfatasa ácida prostática y centellograma óseo hasta los últimos 5 años cuando éstos fueron obligatorios sólo para pacientes con valores de APE mayores a 10 ng/ml. El diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma se realizó sobre las muestras de tejido prostático obtenidas a través de la biopsia guiada por ecografía transrectal. Para la determinación del estadio histológico se utilizó el sistema de puntuación de Gleason.

El seguimiento posoperatorio consistió en el tacto rectal y la determinación de los valores de APE, trimestralmente durante el primer año, cada seis meses durante el segundo año y, luego, anualmente. Los centellogramas óseos se efectuaron en el momento de la primera recurrencia bioquímica y luego cada año, pero se realizaron antes ante la sospecha de enfermedad metastásica en los huesos. Ninguno de los casos incluidos en el análisis recibió hormonoterapia o quimioterapia neoadyuvante, como tampoco recibieron hormonoterapia adyuvante o radioterapia sobre la base de los hallazgos histopatológicos. De esta manera, ni la hormonoterapia ni la quimioterapia tuvieron repercusión en la progresión bioquímica de la recurrencia. El tiempo mínimo de seguimiento fue de un año.

Los parámetros preoperatorios disponibles para el análisis multivariado incluyeron edad, estadio TNM clínico, puntaje de Gleason a partir de la muestra prostática, valor de APE (dividido en diferentes categorías: 4.0 o menos, entre 4.1 y 10; 10.1 y 20; y más de 20 ng/ml) y el valor de fosfatasa ácida prostática. Las variables posoperatorias disponibles fueron confinamiento dentro del órgano, extensión focal extraprostática, compromiso de los ganglios linfáticos, invasión de las vesículas seminales, márgenes quirúrgicos y el puntaje de Gleason de acuerdo con la muestra quirúrgica.

El análisis actuarial se realizó mediante la comparación de la ausencia de recurrencia bioquímica luego de la prostatectomía radical retropúbica (valor de APE de 0.2 ng/ml o mayor) utilizando el método de Kaplan-Meier. Se comparó la distribución de los eventos en el tiempo para el momento de la recurrencia mediante el modelo de regresión proporcional de Cox. De esta manera se

desarrolló un primer modelo que incluyó todas las variables perioperatorias estudiadas y un segundo modelo que utilizó todas las variables disponibles.

Resultados

Con una mediana de seguimiento de 5.9 ± 4.1 años (valores límite: 1 a 17), se evidenció recurrencia en 360 casos (17%), incluidos 203 con APE detectado en forma aislada (0.2 ng/ml o mayor), 36 con recurrencia local y 121 con metástasis a distancia. Ninguno tenía recurrencia local o a distancia sin elevación de las cifras de APE al momento de la progresión. Las tasas globales de supervivencia actuarial libre de recurrencia bioquímica a 5, 10 y 15 años fueron de 84%, 72% y 61%, respectivamente. Las tasas globales de supervivencia actuarial libre de metástasis en los mismos períodos fueron de 96%, 89% y 81%. Las tasas actuariales globales de supervivencia específica para el cáncer fueron de 99%, 96% y 89% para los mismos períodos evaluados.

El riesgo relativo de recurrencia bioquímica luego de la cirugía disminuyó con el correr del tiempo, aun luego del ajuste por otros parámetros posquirúrgicos evaluados. Las variables identificadas para el modelo perioperatorio fueron el puntaje de Gleason de la biopsia, el estadio clínico TNM y el APE; las utilizadas para el modelo posoperatorio fueron el puntaje de Gleason de la prostatectomía, el APE y el estado de confinamiento del tumor al órgano. Por ejemplo, un hombre con un nivel sérico preoperatorio de APE de 4.5 ng/ml, con un puntaje de Gleason de 6 en la biopsia y enfermedad no palpable (estadio T1c), tuvo una probabilidad de supervivencia libre de recurrencia bioquímica del 98%, 97%, 96% y 95% a 3, 5, 7 y 10 años, respectivamente. Un paciente con un valor de APE de 5.7 ng/ml, una muestra de prostatectomía con un puntaje de Gleason de $3 + 4 = 7$ y enfermedad confinada al órgano tuvo una probabilidad de supervivencia libre de recurrencia de 96%, 94%, 91% y 89% a 3, 5, 7 y 10 años, respectivamente, luego de la prostatectomía radical retropúbica.

Discusión

Los modelos realizados por los autores se basaron en la información de seguimiento de un gran número de hombres sometidos a prostatectomía radical retropúbica. Las cinco variables que se integraron en el modelo final se utilizan con frecuencia y son fácilmente reproducibles para aquellos pacientes en quienes se está considerando la posibilidad de realizar el procedimiento quirúrgico o que ya fueron sometidos a él. Se decidió excluir los pacientes con estadio clínico T1a/b o T3a o con puntaje de Gleason menor a 5 ya que el porcentaje observado de estas circunstancias se ha reducido en forma notoria en la población contemporánea de pacientes.

Cuando el riesgo relativo de recurrencia bioquímica se ajustó con respecto a la estadificación TNM, el valor de APE y el puntaje de Gleason preoperatorios se observó un descenso significativo en el riesgo de recurrencia bioquímica con el tiempo y, debido a este hecho, los nomogramas generados por los autores para aquellos hombres sometidos a prostatectomía radical retropúbica en su último año de

seguimiento (1999). Así, estos nomogramas pueden aplicarse a pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado que fueron intervenidos quirúrgicamente o en quienes se planea realizar la cirugía.

Los modelos sugieren que el resultado quirúrgico en términos de supervivencia libre de recurrencia bioquímica para los pacientes con enfermedad de alto grado (puntaje de Gleason de 8 a 10) a partir de la biopsia es mejor de lo que se creía.

Ya que la población estudiada representa mayoritariamente a hombres de raza blanca tratados por un único cirujano y en una única institución, será necesaria la validación futura de estos nomogramas utilizando diferentes cohortes de pacientes, que incluyan otras etnias, tratados por diferentes cirujanos y en diferentes centros.

Conclusiones

Los investigadores realizaron una revisión de una serie de pacientes sometidos a prostatectomía radical por cáncer de próstata clínicamente localizado para la identificación de indicadores de recurrencia bioquímica. Mediante el empleo de tres variables, preoperatorias o posoperatorias, desarrollaron modelos de riesgo proporcional multivariados para la determinación de la probabilidad de supervivencia libre de recurrencia bioquímica a 3, 5, 7 y 10 años, entre hombres que se someten a prostatectomía radical por enfermedad clínicamente localizada. Estos nomogramas se ajustaron según el descenso del riesgo relativo de recurrencia bioquímica con el tiempo. Pueden ser útiles para guiar las decisiones terapéuticas en pacientes que están considerando la prostatectomía radical secundaria a enfermedad localizada o que ya han sido sometidos a ese procedimiento.

