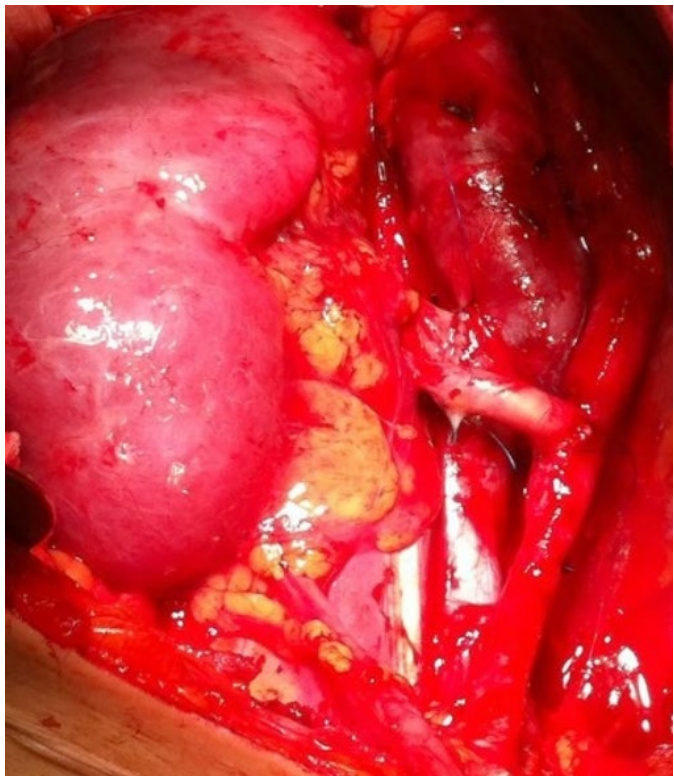


NEFROLOGÍA Y UROLOGÍA



Ediciones Universidad
Salamanca



Editores:

María Fernanda Lorenzo Gómez
María Pilar Fraile Gómez
Juan Florencio Macías Núñez

NEFROLOGÍA
Y UROLOGÍA

MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, MARÍA PILAR FRAILE GÓMEZ,
JUAN FLORENCIO MACÍAS NÚÑEZ (Eds.)

NEFROLOGÍA Y UROLOGÍA



Ediciones Universidad
Salamanca

MANUALES UNIVERSITARIOS, 97

© Coordinación y dirección: María Fernanda Lorenzo Gómez,
María Pilar Fraile Gómez y Juan Florencio Macías Núñez

© de esta edición: Ediciones Universidad de Salamanca
y los autores

1ª edición: marzo, 2021

ISBN: 978-84-1311-481-1 (PDF)

ISBN: 978-84-1311-482-8 (ePub)

ISBN: 978-84-1311-483-5 (POD)




DOI: <https://doi.org/10.14201/0MU0097>

Ediciones Universidad de Salamanca Plaza San Benito s/n
E-37002 Salamanca (España) <http://www.eusal.es> eusal@usal.es
Hecho en UE-Made in EU

Realizado por:
Gráficas Lope
C/ Laguna Grande, 2, Polígono «El Montalvo II». Salamanca
www.graficaslope.com



Usted es libre de: Compartir – copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato
Ediciones Universidad de Salamanca no revocará mientras cumpla con los términos:

-  Reconocimiento — Debe reconocer adecuadamente la autoría, proporcionar un enlace a la licencia e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo de cualquier manera razonable, pero no de una manera que sugiera que tiene el apoyo del licenciador o lo recibe por el uso que hace.
-  NoComercial — No puede utilizar el material para una finalidad comercial.
-  SinObraDerivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

Ediciones Universidad de Salamanca es miembro de la
UNE Unión de Editoriales Universitarias Españolas www.une.es

Obra sometida a proceso de evaluación mediante sistema de doble ciego



Catalogación de editor en ONIX accesible en <https://www.dilve.es/> CEP

A todas las personas que quieran aprender Nefrología y Urología.
A todos los estudiosos, autores y maestros que nos han precedido,
a los cuales tanto les debemos.

Agradecimientos

Deseamos dejar constancia de nuestro agradecimiento a todas las personas que han hecho posible este trabajo.

A los colegas de los Servicios de Nefrología y de Urología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, y a todos los colegas de los Servicios de Nefrología y de Urología de hospitales españoles y extranjeros, compañeros Especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria, médicos Especialistas de Urgencias, Especialistas en Medicina Preventiva y Salud Pública y a todos los profesionales sanitarios, que han colaborado entusiásticamente y desinteresadamente en la elaboración de los capítulos de este libro.

Al Prof. Dr. D. Francisco Javier García Criado, Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, por alentarnos en nuestro empeño de crear la presente obra.

A nuestras familias, por su apoyo incondicional, su comprensión y su paciencia.

En Salamanca a 1 de junio de 2020,

María Fernanda Lorenzo Gómez, María Pilar Fraile Gómez y Juan Florencio Macías Núñez

Índice

Dedicatoria.....	7
Agradecimientos.....	9
Prólogo.....	15
NEFROLOGÍA.....	17
Capítulo 01. Insuficiencia renal aguda (IRA) Ana Isabel Martínez Díaz.....	19
Capítulo 02. Enfermedad renal crónica Cristina Lucas Álvarez.....	31
Capítulo 03. Glomerulonefritis: Concepto, Etiopatogenia y Clasificación José Antonio Menacho Miguel.....	51
Capítulo 04. Glomerulonefritis que cursan con síndrome nefrótico Alberto Martín Arribas.....	57
Capítulo 05. Glomerulonefritis que cursan con síndrome nefrótico. Glomerulonefritis rápidamente progresivas. Glomerulonefritis que cursan con alteraciones urinarias permanentes Tamara García Garrido.....	73
Capítulo 06. Infecciones urinarias. Pielonefritis aguda y crónica Julio Herrera Pérez del Villar, Julia T. Herrera Diez.....	85
Capítulo 07. Nefropatía diabética Karen Rivero García.....	103
Capítulo 08. Nefropatía de las disproteinemias. Amiloidosis renal Anika Tyszkiewicz.....	121
Capítulo 09. Nefropatía lúpica Oscar Segurado Tostón.....	133
Capítulo 10. Nefropatía de las vasculitis. Púrpura de Schönlein-Henoch. Síndrome de Goodpasture. Síndrome hemolítico-urémico/Púrpura trombótica trombocitopénica José Luis Lerma Márquez.....	157
Capítulo 11. Riñón e hipertensión Fernando Tornero Molina, Nicolás Roberto Robles Pérez-Monteoliva.....	165
Capítulo 12. Nefropatías hereditarias María Pilar Fraile Gómez.....	179

ÍNDICE

Capítulo 13. Nefropatías tóxicas Miguel Sánchez-Jauregui, Juan Florencio Macías Núñez	205
Capítulo 14. Tubulopatía Gabriela del Pilar González Zhindón	217
Capítulo 15. Litiasis. Aspectos médico-metabólicos Guadalupe Tabernero	229
Capítulo 16. Nefrogeriatria Carlos Guido Musso	241
Capítulo 17. Nefrourología en Medicina Familiar Joaquín-Antonio Álvarez Gregori, Carlos Guido Musso	247
Capítulo 18. Proteinuria María Pilar Fraile Gómez	271
Capítulo 19. Fibrosis renal Jesús Martín Centellas	277
UROLOGÍA	289
Capítulo 01. Anatomía del aparato urinario y genital masculino Bárbara Yolanda Padilla Fernández	291
Capítulo 02. Semiología general en Urología Bárbara Yolanda Padilla Fernández, Gerardo Alfonso Márquez Sánchez	303
Capítulo 03. Malformaciones congénitas del aparato urinario superior Bárbara Yolanda Padilla Fernández, Gerardo Alfonso Márquez Sánchez	319
Capítulo 04. Malformaciones congénitas del aparato urinario inferior Bárbara Yolanda Padilla Fernández, Gerardo Alfonso Márquez Sánchez	331
Capítulo 05. Traumatismos genitourinarios y del aparato urinario superior Lauro Sebastián Valverde Martínez, María Fernanda Lorenzo Gómez	351
Capítulo 06. Traumatismos genitourinarios y del aparato urinario inferior y del aparato genital masculino Lauro Sebastián Valverde Martínez, María Fernanda Lorenzo Gómez	361
Capítulo 07. Tumores de riñón Bárbara Yolanda Padilla Fernández	371
Capítulo 08. Cáncer de vejiga Ana Gómez García	391
Capítulo 09. Tumor de próstata Bárbara Yolanda Padilla Fernández, María Fernanda Lorenzo Gómez	401
Capítulo 10. Tumores de testículo y pene Magaly Teresa Márquez Sánchez	411
Capítulo 11. Infecciones específicas: Tuberculosis y brucelosis genitourinaria Bárbara Yolanda Padilla Fernández, María Fernanda Lorenzo Gómez	421
Capítulo 12. Infecciones urinarias inespecíficas Ana María Nieto Huertos	431

Capítulo 13. Litiasis urinaria Alberto Rivero Cárdenes.....	447
Capítulo 14. Andrología. Disfunción eréctil. Eyaculación precoz. Alteraciones de la libido. Infertilidad masculina María Fernanda Lorenzo Gómez.....	465
Capítulo 15. Hiperplasia benigna de próstata Cristina Salvatierra Pérez, Ángel Gil Vicente, María Fernanda Lorenzo Gómez.....	483
Capítulo 16. Incontinencia urinaria Ana Gómez García, José Antonio Mirón Canelo, María Fernanda Lorenzo Gómez.....	507
Capítulo 17. Trasplante renal. Aspectos quirúrgicos Bárbara Yolanda Padilla Fernández.....	523
Capítulo 18. Laparoscopia y Robótica en Urología Alejandro Martín Parada.....	535
Capítulo 19. Escroto agudo Bárbara Yolanda Padilla Fernández, María Fernanda Lorenzo Gómez.....	553
Capítulo 20. Retroperitoneo. Glándulas suprarrenales María Fernanda Lorenzo Gómez, Bárbara Yolanda Padilla Fernández.....	561

Prólogo

Donde se quiere a los libros, también se quiere a los hombres.
Heinrich Heine

El médico que hojee estas páginas hará bien en preguntarse cuál ha sido la motivación para escribir este libro. ¿Qué ventajas puede ofrecer sobre las múltiples publicaciones de Nefrología, Urología y Andrología actuales, tanto en letra impresa como online disponibles actualmente? La primera pregunta corresponde al espíritu que anima esta obra, la segunda a su forma final como texto y ambas deben explicarse.

Los editores de este manual somos profesores de la asignatura de Nefrología y de Urología en la Facultad de Medicina de Salamanca. En la revisión de los materiales utilizados para la enseñanza y en los catálogos de libros consultados nos ha sorprendido que, si bien hay una pléyade de libros que tratan por separado la Nefrología, la Urología (incluyendo o no a la Andrología) y la Andrología específicamente, no hay ninguna obra que aúne estos saberes con una concepción actual integradora e interdisciplinar sino unidimensional, muchas veces unipersonal o de un único servicio asistencial, primando el individualismo y la fragmentación del conocimientos frente al saber enciclopédico tan necesario en nuestras aulas como en la práctica médica diaria y, al mismo tiempo, tan ausente hoy día en ambos lugares. Como podemos ver los autores del presente tratado militan en el campo de la Nefrología, la Urología y en la Medicina de Familia. Todos ellos atienden diariamente enfermos y por ello, en lugar de disquisiciones teóricas hechas desde los despachos, han intentado verter en cada uno de los capítulos su proceder clínico habitual y la forma real de abordarlas. Todo ello se ha iluminado por una impecable puesta al día de los temas que han desarrollado, naturalmente editada y tutelada por los editores.

Respecto a la conjunción interdisciplinar es la primera vez que la Medicina Comunitaria se incluye en un tratado académico de Nefro-Urología. Ello ha sido así porque en opinión nuestra, el médico de familia es clave tanto en la sospecha diagnóstica y posterior derivación a la unidad especializada de referencia, como para el seguimiento del enfermo.

Por tanto, una de las motivaciones como coordinadores de esta obra, ha sido presentar un compendio resumido, claro y conciso, útil para los médicos no especializados en la materia, así como para los estudiantes en su formación pregrado, sobre las patologías que afectan a los riñones, vías urinarias y aparato genital masculino para el ejercicio médico, puesto que, en lo que no corresponde a nuestra especialización, todos somos médicos generales.

PRÓLOGO

Otra motivación ha sido que, con independencia de las técnicas de enseñanza no presencial, la realidad es que la clase presencial sigue siendo el pivote de la enseñanza en nuestras Facultades. Es así porque pensamos que el profesor tiene que transmitir, más que unos fríos, deslavazados y las más de las veces inconexos conocimientos teóricos, el entusiasmo por su disciplina e intentar despertar en el alumno la curiosidad e interés por la materia explicada. Para ello hay que valerse de herramientas didácticas que nos permitan transmitir los conocimientos al mismo tiempo que hagan sentir a los alumnos, la cercanía de las enfermedades que estamos explicando.

Nuestra dilatada experiencia asistencial y docente nos ha orientado a la elaboración de este manual que se ciñe y glosa los contenidos de la Nefrología y de la Urología.

En Salamanca a 1 de junio de 2020,
María Fernanda Lorenzo Gómez, María Pilar Fraile Gómez
y Juan Florencio Macías Núñez

NEFROLOGÍA

Definición de la especialidad

La Nefrología es una especialidad médica, que tiene por objeto el estudio morfológico y funcional del riñón en condiciones normales y patológicas. Sus contenidos, en síntesis, son:

- Prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del riñón, de las vías urinarias y equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, así como de sus consecuencias.
- Estudio de aquellos procesos relacionados con o consecuencia de un mal funcionamiento renal (hipertensión arterial, daño vascular entre otros).
- Conocimiento, habilidades y aplicación práctica y desarrollo de una serie de técnicas de exploración, diagnóstico y tratamiento: pruebas funcionales, morfológicas o de imagen, técnicas de biopsia renal y las relacionadas con los accesos vasculares.
- Procedimientos terapéuticos sustitutivos de la función renal: hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal, así como otras técnicas de depuración extracorpórea.

La Nefrología es una especialidad cuyo campo de acción es tanto hospitalario como extrahospitalario.

REFERENCIA: PROGRAMA OFICIAL DE LA ESPECIALIDAD DE NEFROLOGÍA ORDEN SCO/2604/2008. B.O.E. 15/09/2008

CAPÍTULO 01

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

Dra. ANA ISABEL MARTÍNEZ DÍAZ
F.E.A. Nefrología. Hospital clínico Universitario de Valencia

1. DEFINICIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) se define por el deterioro brusco de la función renal que provoca el aumento de las cifras de urea y de los productos nitrogenados en sangre además de la desregulación del medio interno y del equilibrio electrolítico y de la volemia. No se ha definido con precisión el tiempo de instauración puesto que depende de la etiología y de las características del paciente, pero se ha estimado en días o semanas y nunca mayor de un mes [1].

El término IRA se ha visto sustituido por el acrónimo AKI (Acute Kidney Injuria/Lesión renal aguda) en los últimos años. La determinación de creatinina y urea plasmática aporta una estimación sobre el daño renal, aunque el término AKI refleja el reconocimiento de que pequeños cambios en la función renal que no provocan una insuficiencia renal orgánica excesiva son de relevancia clínica y se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad [2, 3].

La insuficiencia renal puede obedecer a situaciones que condicionan [3]:

- Reducción de la perfusión renal.
- Afectación de los componentes tisulares renales.
- Dificultad para la eliminación de la orina.

2. CLASIFICACIONES FUNCIONALES DE LA IRA

Las concentraciones plasmáticas de creatinina y urea proporcionan una estimación eficaz y rápida

de la tasa de filtrado glomerular (FG) aunque se están investigando nuevos biomarcadores de daño renal que puedan permitir el desarrollo de una nueva clasificación de AKI que no dependa únicamente de los valores de creatinina y urea séricas.

Algunos de estos biomarcadores son [4]:

- Cistatina C: se trata de una proteína que se produce en todas las células del organismo, que se filtra y se reabsorbe completamente en los túbulos renales, sus niveles no se modifican por la edad, sexo, raza o masa muscular. Se está utilizando de forma experimental para la detección de la insuficiencia renal aguda en los pacientes críticos.
- N-GAL (Gelatinasa asociada con lipocalina del neutrófilo): En ausencia de aumento de la creatinina sérica, NGAL es capaz de detectar aquellos pacientes con diagnóstico de IRA subclínica que tienen un mayor riesgo de resultados adversos [5].
- KIM- (Kidney Injury Molecule)
- Interleukina 18.

Aunque estos biomarcadores podrían establecer el diagnóstico diferencial y la estratificación pronóstica, actualmente la creatinina plasmática sigue siendo el biomarcador más utilizado en la práctica clínica dado su bajo coste y su carácter universal [4, 6, 7].

Existen varias clasificaciones de AKI, que a continuación exponemos. La clasificación denominada con el acrónimo RIFLE (R: renal; I: injury; F: fail; L: loss; E: end) unifica los criterios diagnósticos (Tabla 1) [4].

Definición	Cambio creatina sérica mg/dl			Diuresis
Estadios	↑ RIFLE Cr/s >50 % en menos de 7 días	↑ AKIN Cr/s 0,3mg/dl o > 50 % en menos de 48 h	↑ KDIGO Cr/s 0,3mg/dl en 48 h o > 50% en 7 días	<0.5ml/kg/h x> 6h
RIFLE-R AKIN/KDIGO=1	↑ >1,5 veces o > 025%	↑ 1,5-2 veces nivel basal	↑ 1,5-1,9 veces nivel basal	<0.5ml/kg/h x> 6h
RIFLE-I AKIN/KDIGO=2	↑ >2 veces o > 50%	↑ 2-3 veces nivel basal	2-2,9 veces nivel basal	<0.5ml/kg/h x> 12 h
RIFLE-F AKIN/KDIGO=3	↑ >3 veces o > 75%	↑ 3 veces nivel basal o >= 4	↑ 3 veces nivel basal o >= 4	<0.3ml/kg/h x 24 h o anuria x 12 h
RIFLE-L	Pérdida completa FR>4 semanas			
RIFLE-E	Pérdida completa FR>3 meses			

Tabla 1. Clasificación RIFLE (Fuente: extraída de [8]).

3. EPIDEMIOLOGÍA

La IRA constituye una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario en nuestro entorno. Los datos más detallados de los estudios que disponemos confirman que aproximadamente la mitad de los casos de fracaso renal agudo (FRA) son secundarios a necrosis tubular aguda (NTA) en el contexto de nefrotoxicidad, utilización de contrastes yodados o sepsis; un 20% de origen prerrenal, un 10% por obstrucción del tracto urinario, 10% por agudización de la enfermedad renal crónica y el resto por diferentes causas siendo las más frecuentes las causas glomerulares, vasculitis o reacciones inmunoalérgicas. Por el contrario, entre los casos de IRA adquirida en la comunidad la causa más frecuente en torno en el 70% de los casos es por causas prerrenales y un 20% de causa obstructiva [1, 9].

Los datos de mortalidad son muy variables, oscila en torno al 15% en los casos adquiridos en la comunidad y hasta el 50% en los casos de pacientes hospitalizados que han precisado técnicas continuas de depuración [1, 9].

4. FISIOPATOLOGÍA

Un defecto importante de los criterios diagnósticos es que no diferencian las múltiples etiologías (Figura 1) que puede causar un fracaso renal agudo. La insuficiencia renal aguda no se trata de una única enfermedad, por ello es fundamental determinar la causa y reconocer aquellas causas potencialmente reversibles que requieren intervenciones específicas.

Una vez detectada la alteración de la función renal en la analítica, hay que establecer el diagnóstico diferencial entre las posibles causas. El FRA se puede clasificar en función del volumen de diuresis o en función del origen y localización de la lesión [1].

Volumen de diuresis:

Existe diferentes situaciones clínicas en las que existe un compromiso de la vascularización renal que provoca la disminución del flujo de diuresis, sin embargo, esta orina se encuentra más concentrada y presenta osmolalidad elevada [1].

Se define el fracaso renal agudo oligúrico cuando la diuresis sea inferior a 400 ml/día.

En caso de anuria (diuresis inferior a 100 ml/día) hay que descartar principalmente la uropatía u otras causas glomerulares o vasculares.

El volumen de diuresis dependerá del tipo de FRA y de la severidad del daño glomerular y tubular [1].

Origen o localización de la lesión:

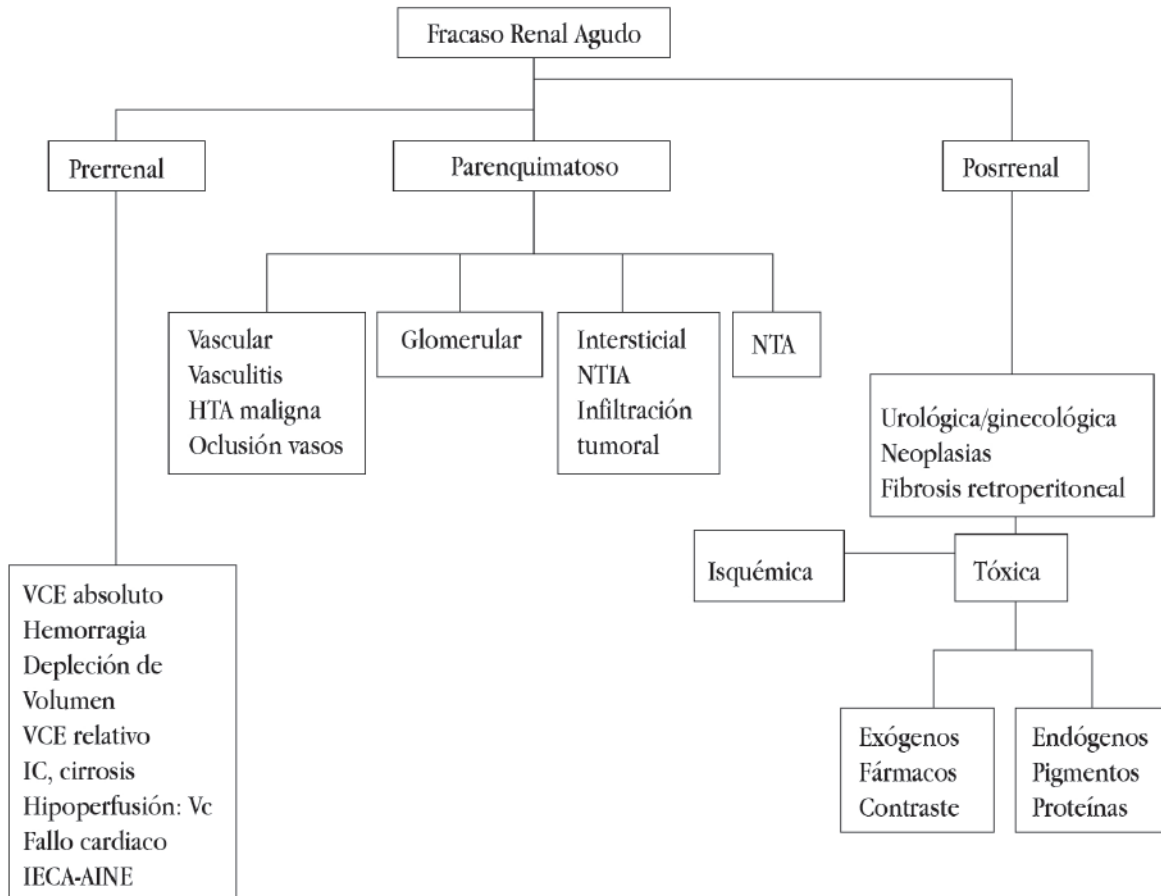


Figura 1. Origen de la lesión renal. NTA: Necrosis Tubular Aguda; NTIA: Necrosis Tubular Intersticial Aguda; HTA: Hipertensión Arterial; VCE: Volumen Corporal Efectivo (Fuente: extraída de [1]).

4.1. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA PRERRENAL

Es la alteración funcional, sin daño estructural, de los riñones producida por una disminución de la perfusión renal. En condiciones normales, el descenso del flujo plasmático renal activa los mecanismos de autorregulación que preservan la presión de filtración para mantener el FG estable. Sin embargo, si la hipoperfusión renal es tan severa que se superan estos mecanismos de autorregulación se produce una disminución del FG. En estos casos se trata de una IRA prerrenal [8].

Se trata de un fenómeno reversible cuando se corrigen las causas que la motivan. Cabe destacar que si la hipoperfusión severa se mantiene más de 48-72 horas, puede dar lugar a una necrosis tubular aguda (NTA) de etiología isquémica, habiéndose transformado el fracaso de prerrenal a renal. Por este motivo el FRA prerrenal debe tratarse de forma adecuada y precoz [8].

Etiología

Situaciones en las que se produce hipoperfusión renal con disminución severa del volumen circulante efectivo [8]:

- Depleción verdadera de volumen: pérdidas gastrointestinales (vómitos, diarrea); renales (uso de diuréticos, diuresis osmótica); sudoración profusa; quemaduras, hemorragias.
- Disminución del volumen circulante efectivo: hepatopatías, síndrome nefrótico (SN), malnutrición, peritonitis, taponamiento o derrame severo.
- Disminución del gasto cardíaco: (ICC, IAM, arritmias).
- Vasodilatación sistémica severa: (*shock séptico*, anafilaxia, AINES, IECAS, ARA-II).

Fisiopatología

La disminución de la perfusión renal provoca los siguientes mecanismos de compensación [1, 4]:

- Aumento de angiotensina II: se produce la vasoconstricción de la arteriola eferente y un aumento de la reabsorción proximal de solutos, incluyendo urea y agua.
- Aumento de hormona antidiurética (ADH): induce la retención de agua libre a nivel del túbulo colector que provoca la disminución del volumen de diuresis (oliguria) y una orina concentrada con concentraciones de urea y osmolaridad urinaria mayores que en el plasma. Pueden aparecer también la presencia de cilindros hialinos (precipitación de proteína de Tamm-Horsfal).
- Aumento de aldosterona: provoca reabsorción distal de sodio.

4.2. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA RENAL O PARENQUIMATOSA:

En la insuficiencia renal aguda parenquimatosa se produce lesión histológica de la estructura renal como son túbulos, componente intersticial y la microvasculatura renal. Las áreas más susceptibles a este daño son los túbulos renales, especialmente las células del túbulo proximal y túbulo colector [10].

Se caracteriza por la necrosis tubular aguda (NTA), es decir, lesión/muerte de las células tubulares, que además se puede acompañar de afectación de otras estructuras renales. Estas lesiones tubulares pueden ser reversibles si se elimina la causa que lo provoca y si se produce la eliminación de las células necróticas junto a la regeneración de las células renales [10].

Etiología [1, 10]:

- Alteración glomerular: Glomerulonefritis.
- Alteración vascular: trombosis o estenosis de arteria renal, infarto renal, vasculitis, ateroembolismo de colesterol.
- Alteración intersticial: fármacos, infecciones, infiltración tumoral.
- NTA: es la causa más frecuente de IR parenquimatosa. Son múltiples las causas responsables:
 - Secundaria a sepsis.
 - Isquémica.
 - Evolución de la IRA Prerenal.
 - Tóxicas: antibióticos, contrastes yodados, drogas de abuso, AINES, inmunosupresores, quimioterápicos.
 - Pigmentos orgánicos: mioglobina por rhabdomiólisis o trastornos hidroelectrolíticos. Hemoglobinuria por enfermedades hematológicas o hemólisis.
 - Depósito intratubular.

Fisiopatología:

La forma más severa de FRA es la necrosis tubular aguda (NTA) y se caracteriza por la lesión de las células tubulares. En la fisiopatología de la NTA están implicados factores hemodinámicos y procesos inflamatorios [4].

Necrosis tubular aguda isquémica:

Los estadios del curso del desarrollo de la NTA son los siguientes [4]:

Agresión hemodinámica o tóxica: disminución del flujo renal con mantenimiento de la integridad celular.

1. Fase de iniciación: se produce la lesión tubular como consecuencia de la disminución del flujo renal.
2. Fase de extensión: se producen fenómenos inflamatorios que conducen a alteración de la permeabilidad tubular con la consecuente necrosis y apoptosis de células tubulares, que conlleva a la disminución de la diuresis efectiva (oliguria).
3. Fase de mantenimiento: se inicia la diferenciación celular para mantener la integridad celular y tubular.
4. Fase de recuperación: gracias a la diferenciación celular se restablece la polaridad epitelial. Estas fases tienen como resultado una amplia variedad de cambios histológicos en las células

tubulares, áreas necróticas tubulares alternando con áreas sanas y edema intersticial, debido a la hipoperfusión renal [4].

Sin embargo, es habitual que exista una disociación entre la severidad del fallo renal y los hallazgos histológicos, por lo que se han descrito factores que pueden influir en el descenso del filtrado glomerular, como son los siguientes [4]:

1. Obstrucción de los túbulos colectores: condiciona el descenso de filtrado en las nefronas.
2. Activación del mecanismo de *feedback* túbuloglomerular: provoca vasoconstricción arteriolar o en la mácula densa.
3. Retrodifusión del fluido tubular en el epitelio dañado.
4. Apoptosis en epitelio proximal y distal.
5. Descenso del flujo sanguíneo en los capilares peritubulares por obstrucción.

Clínicamente, la NTA se diferencia de la IRA prerrenal en que los cambios hemodinámicos ocasionan cambios histológicos en las células renales y la tasa de FG no mejora tras el restablecimiento de la perfusión que sí ocurre en la IRA prerrenal. La NTA es una complicación frecuente en la isquemia severa y puede observarse en aquellos pacientes con comorbilidades o en estados críticos [4].

Necrosis tubular aguda nefrotóxica:

El riñón es un órgano muy vascularizado y es especialmente vulnerable a la acción tóxica de diferentes sustancias como fármacos o compuestos orgánicos. La lista de fármacos nefrotóxicos es amplia y en ella se incluyen fármacos inmunosupresores, antibioterapia o antivirales [4].

Nefritis túbulo-intersticial aguda

La nefritis túbulo-intersticial aguda (NTIA) es la entidad en la que se produce una inflamación aguda de los túbulos e intersticio renales, aunque puede afectar a cualquier parte del parénquima renal. La causa más frecuente de NTIA es farmacológica, especialmente secundaria a antibióticos. Otras causas son trastornos autoinmunes, infecciosos o neoplásicos [4].

Fracaso renal agudo vascular

– Embolia renal

Se trata de una entidad poco frecuente, pero con mal pronóstico, por eso la importancia del

diagnóstico precoz ya que se trata de una entidad potencialmente reversible. Cursan con IRA en los casos de oclusión completa de las 2 arterias renales o de una arteria en caso de riñón único. Clínicamente se presenta como IRA anúrica [1, 4].

– Enfermedad ateroembólica

Se produce como consecuencia de la liberación de émbolos de colesterol procedentes de placas ateroscleróticas de grandes vasos que se depositan y llegan a ocluir los vasos distales del torrente circulatorio [1, 4].

Otros [1, 4]:

1. Microangiopatía trombótica.
2. Hipertensión arterial maligna.
3. Glomerulonefritis: suele producirse IRA en el seno de glomerulonefritis proliferativas o postinfecciosas.
4. Vasculitis sistémica.

En todos estos cuadros, la confirmación diagnóstica se realiza únicamente mediante la realización de biopsia renal [1, 4].

4.3. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA POSTRENAL U OBSTRUCTIVA

Es la entidad que se produce cuando hay una obstrucción de la vía urinaria que provoca dificultad para la eliminación de la orina producida al exterior y ocasiona aumento en la presión de orina de modo ascendente. Es la causa en torno al 10-15% de los casos de IRA en la comunidad [4, 8].

Etiología

La obstrucción al flujo urinario puede ocurrir en cualquier sitio del tracto urinario. Se clasifica en [4, 8]:

- Obstrucciones ureterales intrínsecas: nefrolitiasis, neoplasias, coágulos, disfunción por fármacos (anticolinérgicos).
- Obstrucciones ureterales extrínsecas: neoplasias, fibrosis retroperitoneal, HBP, traumatismos, anomalías congénitas.
- Obstrucciones intratubulares: depósito de urato, cristales de oxalato, cristalización de fármacos.

Las causas de IRA obstructiva difieren según la edad del paciente. En la infancia predominan las anomalías anatómicas, en la edad adulta, la litiasis

y en pacientes mayores las causas más comunes son la hiperplasia prostática y las neoplasias pelvianas (vejiga, próstata, útero y recto). La clínica es variable y va a depender del lugar de la obstrucción, de si es completa o parcial, si es unilateral o bilateral y del carácter agudo o crónico de la obstrucción. Es frecuente el dolor debido a la distensión de la vejiga, sistema colector o cápsula renal. El sitio de la obstrucción determinará la localización del dolor. Es fundamental el diagnóstico precoz ya que es reversible si se corrige de forma rápida [4, 8].

5. DIAGNÓSTICO

En la evaluación inicial de todo paciente que presente elevación de las cifras plasmáticas de creatinina o de productos nitrogenados o disminución del ritmo diurético debemos iniciar una serie de medidas diagnósticas para conocer el tipo de fracaso renal ante el que nos encontramos ya que va a determinar las medidas terapéuticas a llevar a cabo (Figura 2).

Anamnesis:

La realización de una exhaustiva historia clínica será la clave en la orientación diagnóstica para ello se debe [1, 8]:

- Conocer datos previos de función renal, determinar fecha de inicio o el volumen de diuresis.
- Indagar en los antecedentes personales y familiares.

- Conocer si ha habido episodios de hipotensión, cirugías o infecciones recientes, pruebas radiológicas invasivas o con contraste, consumo de nefrotóxicos, datos de hemorragia, cuadros gastrointestinales o síntomas de tercer espacio.
- Síntomas sistémicos como anorexia, artralgias, fiebre o lesiones cutáneas.
- Clínica prostática, hematuria macroscópica o expulsión de piedras o arenillas.

Exploración física:

Realizar una valoración general del paciente y evaluación de la situación hemodinámica [1, 8].

- Taquicardia, sequedad de mucosas, signo del pliegue, frialdad de extremidades o hipotensión en la hipovolemia.
- HTA en patologías glomerulares.
- Livedo reticularis en la ateroembolia renal.
- Lesiones dérmicas en las entidades autoinmunes o enfermedades alérgicas.
- Palpación de globo vesical en la IRA obstructiva.
- Edemas, ingurgitación yugular o ascitis en la insuficiencia cardíaca.

Bioquímica de urgencias:

Hay que realizar la determinación de urea, creatinina, ionograma y osmolaridad en sangre y orina. Además, hay que solicitar gasometría y hemograma, así como un sistemático de orina. Según las manifestaciones clínicas se puede solicitar transaminasas, CK, CPK o LDH [1, 8].

Parámetros de funcionalidad (Tabla 2):

Insuficiencia Renal Aguda	IRA prerrenal	IRA parenquimatosa
Sodio en orina (mmol/l)	<20	>40
Osmolalidad en orina	>500	<350
EfNa (%)	<1 %	>1%
Urea _o / Urea _p	> 8	< 3
Ureap/ Crp	>40	<20
Índice Fracaso Renal (%)	<1 %	>1%
Relación Na/K	K>Na	Na>K
BUN/Cr	>20	<10-15
Volumen Urinario	Oliguria	Variable
Sedimento Urinario	Cilindros hialinos	Cilindros granulosos

Tabla 2. Parámetros de funcionalidad. *La correcta interpretación de estos parámetros se enmarca en el escenario del paciente con oliguria que no se encuentra bajo la acción de diuréticos. Para el correcto cálculo debemos solicitar al laboratorio además la determinación de iones urinarios (Na⁺, K⁺, Cl⁻), urea, creatinina y osmolalidad en suero y orina (Fuente: modificada de [8]).

Los índices de insuficiencia renal son una herramienta de gran utilidad para establecer el diagnóstico diferencial entre la insuficiencia prerrenal y la parenquimatosa. Así en el FRA prerrenal se ponen en marcha mecanismos reguladores renales que contribuyen al ahorro de sodio y agua, dando lugar a una orina concentrada, con una eliminación reducida de sodio (osmolaridad urinaria > 400 , Na en orina < 20 mEq/l), mientras que en el FRA parenquimatoso la afectación a nivel tubular impide el ahorro de agua y sodio (osmolaridad urinaria < 350 , Na en orina > 40 mEq/l) [1].

La excreción fraccional de sodio (EfNa) es el parámetro con mayor sensibilidad para discernir entre IRA prerrenal o parenquimatosa. La EfNa $< 1\%$ orienta a etiología prerrenal y una EfNa $> 3\%$ a la IRA parenquimatosa [1].

Análisis de orina

El análisis microscópico de la orina nos puede orientar al diagnóstico etiológico [1, 8]:

- **Proteinuria:** la presencia de proteinuria es propia de la IRA parenquimatosa secundaria a GN, vasculitis, enfermedades sistémicas y en ocasiones a NIA.
- **Hematuria:** los cilindros hemáticos o hemáticos dismórficos son frecuentes en la patología glomerular o vasculitis.
- **Cilindros:** los granulados son característicos de la NTA o patología glomerular; los hialinos son sugerentes de prerrenalidad. Los cilindros eosinofílicos están presentes en la ateroembolia de colesterol o en las nefritis inmunoalérgicas, así como los cilindros leucocitarios que también pueden esperarse en las pielonefritis.
- **Pigmentos:** en los casos de rhabdomiólisis puede detectarse mioglobina. Los pigmentos de hemoglobina se dan en los casos de hemólisis.
- Generalmente cuando el fallo es prerrenal el sedimento urinario suele ser inactivo y es probable la presencia de cilindros hialinos. En las entidades parenquimatosas es frecuente encontrar actividad del sedimento y en los casos obstructivos el sedimento suele ser inactivo.

Pruebas de laboratorio complementarias [1, 8]:

- Análisis hematológicos.
- Análisis de proteínas y del complemento: para el diagnóstico de enfermedades hematológicas.
- Pruebas serológicas: detección de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), anticuerpos antinucleares o anticuerpos antimembrana basal glomerular que se relacionan con enfermedades sistémicas.
- Estudios microbiológicos:
- Cálculo del gap osmolar, sugestivo de intoxicaciones si > 20 .

Pruebas de imagen [8]:

- Radiografía de tórax.
- Radiografía simple de abdomen.
- Ecografía abdomino-pélvica y Doppler renal: se considera la prueba de imagen más importante ya que aporta gran cantidad de información: permite visualizar el tamaño y estructura renal, descartar la existencia de obstrucción de la vía urinaria, valorar imágenes o masas. Se trata de una prueba universal, barata y no invasiva. En su caso la ecografía Doppler permite valorar el flujo y resistencias vasculares que resultan de gran utilidad en la patología vascular renal.
- TC abdominal, UroRMN, Arteriografía. Pielografía ascendente o descendente: se utiliza en aquellos casos en los que no se ha descartado la obstrucción mediante la realización de la ecografía.

Realización de biopsia renal:

La biopsia renal confirma el diagnóstico etiológico y además aporta información pronóstica y sobre las posibilidades terapéuticas, sin embargo no es una prueba exenta de riesgos por lo que ante una IRA se reserva su realización para los siguientes casos [1, 8].

- NTA atípica o prolongada.
- IRA parenquimatoso: NTIA, vasculitis.

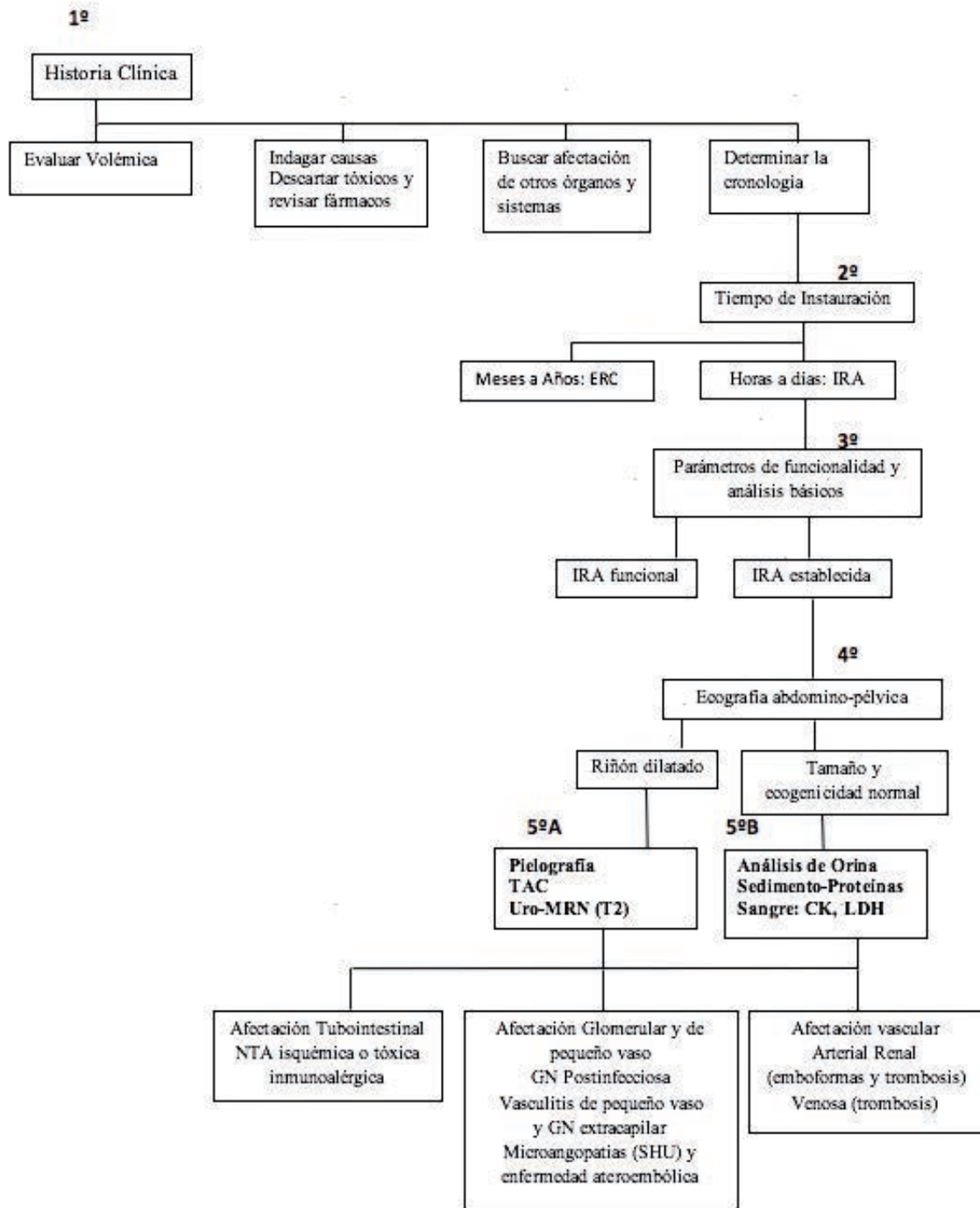


Figura 2. Diagnóstico de la insuficiencia renal (Fuente [1]).

6. TRATAMIENTO

6.1. INSUFICIENCIA RENAL PRERRENAL

La evaluación de la causa que provoca el fallo renal y su eliminación es fundamental para minimizar la gravedad. Es importante identificar los factores de riesgo y las medidas de prevención para disminuir el daño renal. En este caso el tratamiento es etiológico [1, 8]:

- En los casos de IRA prerrenal secundaria a hipovolemia se debe iniciar hidratación intravenosa con cristaloides isotónicos en lugar de coloides, se recomienda utilizar suero fisiológico 0.9% en primer lugar para la expansión intravascular. Pueden usarse los coloides también en casos individualizados, como en situaciones de sobrecarga de volumen.
- En los casos de sepsis, se recomienda el uso de drogas vasoactivas (se recomienda Noradrenalina o Dopamina), junto con fluidos, para mantener una PA media >65 mmHg es muy importante la rápida identificación y corrección de las cifras de hipotensión arterial ya que es fundamental para mejorar la extensión de la lesión renal.
- Realización de transfusión en casos de anemia grave.
- No está recomendado el uso de diuréticos como prevención del fracaso renal agudo, solamente están indicados en aquellos estados de sobrehidratación junto con el tratamiento coadyuvante.
- En caso de fallo hepatorenal se aconseja la realización de paracentesis y la administración de albúmina y terlipresina.
- Es de suma importancia evitar administrar fármacos nefrotóxicos o su retirada si se estaban empleando. Se debe evitar también fármacos que interfieren con la autorregulación renal, como son los IECAS o los ARA-II.
- Todos los fármacos deben ajustarse a la tasa de filtrado glomerular.

6.2. INSUFICIENCIA RENAL PARENQUIMATOSA

El tratamiento es etiológico si es posible, su objetivo es evitar la aparición del daño estructural a nivel renal o disminuir y minimizar las lesiones renales. Recomendaciones [1, 8, 11]:

- Se debe corregir los estados de hipovolemia y alcanzar un adecuado estado de hidratación.
 - Se deben corregir los trastornos asociados del equilibrio ácido-base.
 - Se debe ajustar también los fármacos a la tasa de filtrado glomerular.
 - Se debe evitar la administración de fármacos nefrotóxicos (IECAs, ARA II, AINEs, aminoglucósidos) o la administración de contrastes yodados, o usar la mínima concentración posible de contraste yodado.
 - Se debe alcalinizar la orina en casos de rabdomiólisis con bicarbonato sódico.
 - Los diuréticos del asa pueden ser utilizados. Los fracasos renales agudos no oligúricos generalmente presentan mejor pronóstico y mejor respuesta al tratamiento diurético respecto a los oligúricos.
 - En el caso de enfermedades autoinmunes se debe emplear tratamiento inmunosupresor.
 - En la entidad de la nefritis intersticial aguda está indicado el tratamiento con glucocorticoides.
 - Se recomienda la restricción proteica: las guías sugieren administración de 0.8-1 g/kg/día en pacientes con fallo renal sin necesidad de diálisis.
 - En caso de anuria y no haber conseguido el manejo adecuado de manera conservadora, siempre que no haya contraindicación médica, estará indicada la hemodiálisis. Son **criterios de hemodiálisis urgente** [1, 8, 11]:
 - Síntomas urémicos: encefalopatía urémica, pericarditis, hemorragias.
 - Trastornos hidroelectrolíticos o del ácido base:
 - Hiperpotasemia que no responde al tratamiento médico o que presenta alteraciones electrocardiográficas que ponen en peligro la vida del paciente.
 - Acidosis metabólica que no responde a tratamiento médico.
 - Sobrecarga de volumen: Edema agudo de pulmón e HTA (ICC) que no responde a tratamiento médico.
 - Intoxicaciones agudas por drogas dializables (litio, metanol).
- No se debería realizar una sesión de hemodiálisis urgente en pacientes en los que la causa sea prerrenal u obstructiva y no se haya tratado la

causa, o en aquellos en los que la hemodiálisis no mejora el pronóstico (enfermedad subyacente tumoral, edad, etc.) por ello siempre hay que individualizar y valorar los riesgos/beneficios para el bienestar del paciente [8, 11].

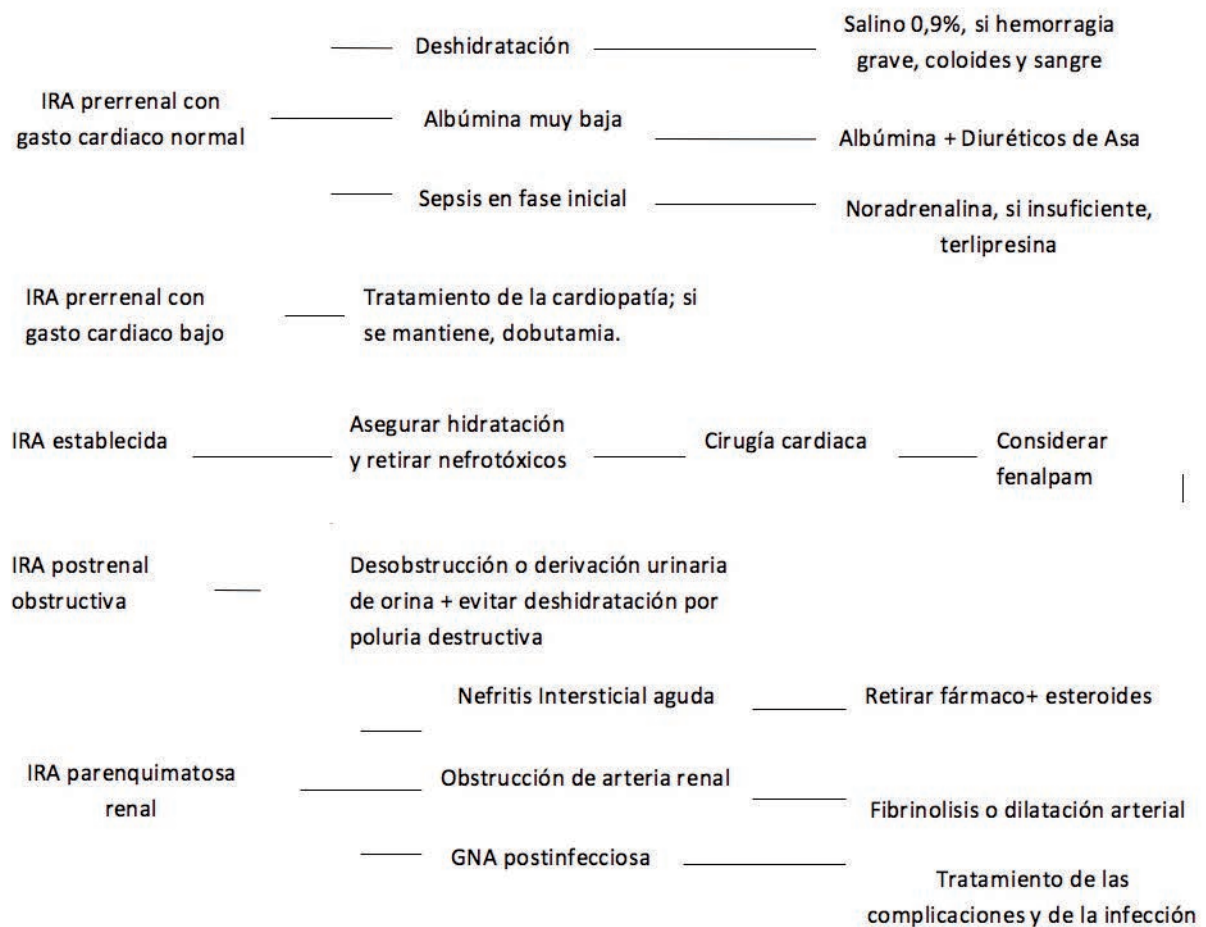
6.3. INSUFICIENCIA RENAL POSTRENAL

– El tratamiento consiste en realizar la desobstrucción de la vía urinaria mediante la colocación de sondaje vesical o derivación de la vía urinaria mediante la realización de nefrostomía percutánea, colocación de catéter doble J o cirugía,

según sea la etiología. Es importante en estos casos realizar la reposición de volumen por el riesgo de poliuria desobstructiva [1, 8, 11].

- Es muy importante en todos los casos el control estricto [1, 8, 11]:
- Control de la diuresis.
- Optimizar el estado hemodinámico.
- Mantener estado de hidratación adecuado.
- Control de las cifras de presión arterial.
- Controles gasométricos.

En la Figura 3 se muestran esquemáticamente las características y manejo de las principales causas de IRA (Figura 3).



Si la insuficiencia renal grave o imposibilidad de manejo conservador del exceso de volumen, hemodiálisis

Figura 3. Clasificación de la Insuficiencia Renal Aguda (Fuente: extraída de [8]).

ANEXO ABREVIATURAS

ADH: hormona antidiurética
 AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
 AKI: Acute Kidney Injure/Lesión renal aguda
 AKIN: Acute Kidney Injury Network (Red de lesiones renales agudas)
 ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo
 ARA-II: Antagonista de los receptores de la angiotensina II.
 CK: creatina cinasa
 CPK: creatina-fosfocinasa
 EfNa: excreción fraccional de sodio
 FG: Filtrado glomerular
 FRA: Fracaso renal agudo
 HBP: Hiperplasia prostática benigna
 HTA: Hipertensión arterial.
 IAM: Infarto aguda de miocardio
 ICC: Insuficiencia cardíaca crónica
 IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
 IRA: Insuficiencia renal aguda
 KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
 LDH: lactato deshidrogenasa
 NIA: nefritis intersticial aguda
 NTA: Necrosis tubular aguda
 NTIA: nefritis túbulo-intersticial aguda
 RIFLE: Renal, Injury, Fail, Loss, End
 SN: Síndrome nefrótico
 TC: Tomografía computarizada
 UroRMN: Resonancia magnética urológica

BIBLIOGRAFÍA

- Gaínza, F. and F. Liaño, *Actuación en el fracaso renal agudo*. Nefrología, 2007. **3**(27): p. 1-274.
- Mehta, R.L., et al., *Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury*. Crit Care, 2007. **11**(2): p. R31.
- Kdigo, A., *Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury*. Kidney Int Suppl, 2012. **2**(1): p. 1-138.
- Tenorio, M.T., et al., *Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda*. Nefrología, 2010. **3**(2): p. 16-32.
- Haase, M., et al., *The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies*. J Am Coll Cardiol, 2011. **57**(17): p. 1752-61.
- Charlton, J.R., D. Portilla, and M.D. Okusa, *A basic science view of acute kidney injury biomarkers*. Nephrol Dial Transplant, 2014. **29**(7): p. 1301-11.
- Siew, E.D., L.B. Ware, and T.A. Ikizler, *Biological markers of acute kidney injury*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(5): p. 810-20.
- Martínez, A., G. Delgado, and P. Fraile, *Insuficiencia renal aguda*, in *Manual terapéutico*, J. García Criado, Editor. 2019, Edición Universidad Salamanca.: Salamanca. p. 551-557.
- Liaño, F. and J. Pascual, *Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study*. Madrid Acute Renal Failure Study Group. Kidney Int, 1996. **50**(3): p. 811-8.
- Taber, S.S. and B.A. Mueller, *Drug-associated renal dysfunction*. Crit Care Clin, 2006. **22**(2): p. 357-74, viii.
- Gorostidi, M., et al., *Spanish Society of Nephrology document on KDIGO guidelines for the assessment and treatment of chronic kidney disease*. Nefrología, 2014. **34**(3): p. 302-16.

CAPÍTULO 02

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Dra. D^a. CRISTINA LUCAS ÁLVAREZ
Licenciada Especialista en Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de León

1. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) constituye un importante problema de salud que conlleva importantes implicaciones sociales, sanitarias y económicas, por lo que ha llegado a convertirse en uno de los principales problemas de salud pública en las últimas décadas [1].

El filtrado glomerular renal (FGR) disminuye a una velocidad de 0,7-1 ml/min/1,73m² al año a partir de los 40 años [1]. Así, se puede decir, que la Insuficiencia Renal es un proceso fisiológico asociado al envejecimiento, lo que constituye una condición a tener en cuenta a la hora de realizar intervenciones encaminadas a su prevención y al enlentecimiento de su progresión.

Los riñones son los órganos encargados de la excreción de productos nitrogenados a través de la orina, pero también se encargan de mantener el equilibrio del medio interno y, además, tienen una función hormonal mediante la cual son capaces de sintetizar algunas hormonas y de realizar algunas funciones metabólicas. En la ERC se pueden ver alteradas cualquiera de estas funciones debido a la disminución del número de nefronas funcionantes. Esta disminución, por lo general, es progresiva. En el inicio de la enfermedad, por la compensación de las nefronas funcionantes, la ERC puede ser asintomática y progresivamente, esta disminución del número de nefronas acabará siendo clínicamente significativa [1].

2. DEFINICIÓN

La ERC consiste en la pérdida progresiva e irreversible de nefronas funcionantes que conlleva alteraciones en la estructura y en la función de los riñones. La variabilidad clínica de la ERC se debe a su etiopatogenia, a la estructura del riñón afectada (glomérulos, vasos, túbulos o intersticio), a su severidad y al grado de progresión de la enfermedad [2].

Se define ERC como la presencia, durante al menos tres meses de una de las siguientes situaciones [1]:

- a) FGR menor a 60 ml/min/1,73m².
- b) Lesión renal definida por la presencia de anomalías estructurales o funcionales de los riñones que puedan provocar un descenso del FGR. Se manifiesta directamente a partir de alteraciones histológicas (biopsia renal) o indirectamente por la presencia de marcadores como: albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario, alteraciones hidroelectrolíticas, alteraciones que sugieran patología tubular o alteraciones diagnosticadas a través de estudios de imagen.
- c) Los trasplantados renales se incluyen en esta definición independientemente del grado de daño renal que presenten.

3. EPIDEMIOLOGÍA

La ERC constituye una de las principales causas de muerte en el mundo occidental y su

prevalencia aumenta debido a que, con el envejecimiento de la población, aumenta la prevalencia de los factores de riesgo que desencadenan la enfermedad: enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión arterial y la obesidad fundamentalmente. El FGR disminuye a una velocidad de 0,7-1 ml/min/1,73m² al año a partir de los 40 años [1] lo que implica que, con el paso de los años se produzca un envejecimiento renal que algunos autores consideran un proceso fisiológico asociado a la edad y que puede contribuir con esta tendencia de prevalencia en aumento.

Según el estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España), aproximadamente el 10% de la población adulta sufre algún grado de ERC, de ellos, el 6,8% se encuadran en los estadios 3 a 5. Existen diferencias importantes en relación con la edad, de hecho, más del 20% de los mayores de 60 años padecen algún grado de ERC [3].

En los estadios iniciales, los pacientes con ERC están, por lo general, sin diagnosticar, puesto que permanecen asintomáticos (es la denominada

Enfermedad Renal Oculta) y muchas veces se diagnostican al estudiar una comorbilidad asociada, como, por ejemplo, la hipertensión arterial (HTA) o la diabetes. Se estima que el 40% de la población española con enfermedad renal oculta fallecerá por problemas cardiovasculares (principalmente) antes de entrar en un programa de diálisis [4] por tanto, es importante hacer un seguimiento de los pacientes con factores de riesgo de desarrollar ERC para poder implementar su prevención y su detección precoz.

4. ETIOLOGÍA

Para realizar un correcto diagnóstico de la ERC, además de establecer el estadio en el que se encuentra el paciente (se describirá más adelante), hay que establecer un diagnóstico etiológico lo más preciso posible.

Existen diferentes factores que contribuyen tanto al inicio como a la progresión de la ERC que se describen en la Tabla 1.

Factores de SUSCEPTIBILIDAD: incrementan la posibilidad de desarrollar daño renal.	
- Edad avanzada	- Historia familiar de ERC
- Masa renal disminuida	- Bajo peso al nacer
- Raza negra y otras etnias	- HTA
- Diabetes	- Obesidad
- Nivel socioeconómico bajo	
Factores INICIADORES: inician directamente el daño renal.	
- Enfermedades autoinmunes	- Infecciones sistémicas
- Infecciones urinarias	- Litiasis renal
- Obstrucción vías urinarias	- Fármacos nefrotóxicos
- HTA	- Diabetes
Factores de PROGRESIÓN: empeoran el daño renal y aceleran el deterioro de la función renal.	
- Proteinuria persistente	- HTA mal controlada
- Diabetes mal controlada	- Tabaquismo
- Dislipemia	- Anemia
- ECV asociada	- Obesidad
Factores de ESTADIO FINAL: incrementan la morbimortalidad en situación de fallo renal.	
- Dosis baja de diálisis (Kt/V)	- Acceso vascular temporal para HD
- Anemia	- Hipoalbuminemia
- Derivación tardía a Nefrología	

Tabla 1. Factores de riesgo de la ERC. Kt/V: K=depuración de urea en el dializador, t=tiempo sesión diálisis, V=volumen de distribución de la urea. HTA= hipertensión arterial. ECV=enfermedad cardiovascular. HD=hemodiálisis (Fuente [4]).

Algunos de estos factores son potencialmente modificables, como, por ejemplo, la diabetes, la obesidad, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la dislipemia. Actuar sobre ellos nos ayudará a enlentecer la progresión de la ERC. Algunos de estos factores pueden ser iniciadores, de progresión y de susceptibilidad al mismo tiempo [4].

La ERC se asocia con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular con independencia de los factores de riesgo cardiovascular clásicos, que también son más prevalentes entre los pacientes con ERC.[5].

A grandes rasgos, se podrían establecer los siguientes grupos etiológicos:

Nefropatía diabética, nefropatías vasculares, glomerulopatías primarias, glomerulopatías secundarias (exceptuando la nefropatía diabética), enfermedades hereditarias, nefropatías tubulointersticiales y enfermedad por hiperfiltración [4].

Los rasgos clínicos más generales de cada grupo se describirán en el apartado 5 de este mismo capítulo. Cada uno de ellos merece ser estudiado con profundidad en capítulos aparte.

5. CLÍNICA

Atendiendo a la etiología de la enfermedad, las características según los principales grupos etiológicos descritos previamente serían [6]:

5.1. Nefropatía diabética: se da como complicación microvascular en pacientes con diabetes de larga evolución, mal control glucémico y suele ir acompañada de afectación metadiabética (retinopatía, neuropatía). En la ecografía los riñones son de tamaño normal o pueden estar discretamente aumentados de tamaño. La presencia de albuminuria es una característica presente en la gran mayoría de los casos y por lo general no cursa con microhematuria [6].

5.2. Nefropatías vasculares:

– **Nefroangioesclerosis:** se da en pacientes con HTA de larga evolución, mal controlados, por lo general de edades avanzadas (> 60 años) y que suelen presentar otras complicaciones asociadas (cardiopatía hipertensiva, hipertrofia del ventrículo izquierdo). Cursa con un deterioro lento pero progresivo de la función renal y en la ecografía los riñones son pequeños, con cortical adelgazada e hiperecogénica. Pueden presentar

proteinuria, por lo general de rango no nefrótico, y por lo general, no cursa con hematuria [6].

– **Estenosis de la arteria renal** (unilateral o bilateral): se da en pacientes con aterosclerosis sistémicas. Se caracteriza por deterioro de la función renal acompañado de mal control de la presión arterial. En la ecografía los riñones son pequeños, presentan adelgazamiento e hiperecogenicidad cortical. En el caso de la stenosis unilateral se observa una diferencia de tamaño renal (> 2 cm en el riñón con la stenosis). No suelen observarse alteraciones relevantes en estudio de la orina [6].

5.3. Nefropatías túbulo intersticiales: en relación con pielonefritis de repetición, enfermedad por reflujo, litiasis renal, uropatía obstructiva y consumo crónico de fármacos nefrotóxicos como causas más frecuentes. La clínica variará en función de la causa que haya originado la nefropatía. Es muy importante en este caso indagar en los antecedentes personales del paciente. En el estudio de la orina podrá aparecer una proteinuria tubular debida a la alteración en la reabsorción tubular de proteínas de bajo peso molecular que se filtran de manera fisiológica. Suele ser una proteinuria de rango no nefrótico (< 2 g/día por lo general). La ecografía nos será de gran ayuda, por ejemplo: la presencia de cicatrices nos orientará a antecedentes de pielonefritis; la dilatación de la vía urinaria con una cortical adelgazada nos indicará un proceso obstructivo crónico de la vía urinaria; las litiasis son más difícilmente identificables en la ecografía, pero en ocasiones se puede ver una imagen con sombra acústica posterior o en la radiografía de abdomen pueden verse imágenes de densidad calcio a nivel del tracto urinario [6].

5.4. Glomerulopatías primarias: enfermedad de cambios mínimos, nefropatía IgA, nefropatía IgM, nefropatía membranosa primaria, glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis endocapilar difusa, glomerulonefritis extracapilar. Las alteraciones analíticas (tanto en sangre como en orina) serán diferentes en función de cada glomerulopatía y cada una de ellas merece ser estudiada con más profundidad en un capítulo aparte. Se caracterizan por un deterioro de la función renal asociado a hematuria (macro o microscópica) y proteinuria (en

diferentes grados dependiendo de la patología de base. En algunas patologías alcanzará el rango nefrótico). En el sedimento urinario también pueden aparecer cilindros y/o hematíes dismórficos. En la ecografía los riñones pueden presentar un aspecto normal o datos de cronicidad dependiendo del tiempo de evolución de la enfermedad [6].

5.5. Glomerulopatías secundarias (excepcionalmente la nefropatía diabética previamente descrita): enfermedades autoinmunes (nefropatía lúpica, síndrome de Sjögren, Artritis Reumatoide, etc.), vasculitis sistémicas (las que frecuentemente afectan al riñón son las de pequeño vaso: pueden estar mediadas por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos –ANCA– o mediadas por inmunocomplejos), enfermedades hematológicas (p.e. Riñón del mieloma, amiloidosis, linfomas, etc.), enfermedades infecciosas (p.e. VHB, VHC, VIH, postestreptocócicas). Cada una de ellas tendrá unas características particulares y merecen un capítulo aparte. Cuando se sospecha una glomerulopatía secundaria se debe hacer un diagnóstico diferencial mediante la solicitud dirigida de pruebas complementarias: estudio de autoinmunidad, estudio del complemento, marcadores tumorales, proteinograma en sangre y orina, crioglobulinas, serología vírica, cadenas ligeras libres en sangre y orina, etc., todo dependiendo de la orientación diagnóstica inicial. Los hallazgos en la analítica tanto de sangre como de orina, en las pruebas de imagen y en la biopsia renal (en los casos en los que esté indicado realizarla) variarán en función de la patología de base [6].

5.6. Enfermedades hereditarias: La primera sospecha diagnóstica puede obtenerse de la historia clínica inicial, ante un cuadro clínico compatible y al interrogar al paciente sobre sus antecedentes familiares. La exploración física, los hallazgos analíticos y los hallazgos en las diferentes pruebas complementarias variarán en función de la enfermedad de base. Cada una tendrá unas características específicas y merece un capítulo específico. Algunos ejemplos de enfermedades hereditarias son la poliquistosis renal, la enfermedad de Alport y la enfermedad de Fabry entre otras [6].

5.7. Enfermedad por hiperfiltración: las nefronas indemnes producen una respuesta adaptativa que hace que, en un inicio, el FGR permanezca estable. Esta condición que en principio

puede parecer beneficiosa se traduce, a la larga, en un estado de hiperfiltración que se manifiesta por la aparición de proteinuria y deterioro progresivo de la función renal. Se produce en situaciones como la obesidad, la glomeruloesclerosis, la arteriosclerosis y en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad renal crónica terminal [7].

6. PROGRESIÓN

La progresión de la ERC se debe a una disminución más o menos rápida del número de nefronas funcionantes. En los estadios iniciales, se produce una hiperfiltración compensadora que, como se ha dicho anteriormente, hace que el paciente pueda permanecer asintomático. A largo plazo, esta hiperfiltración produce un daño en los glomérulos que se puede manifestar mediante la aparición de proteinuria, que es uno de los principales marcadores de progresión de la enfermedad renal. A medida que se van perdiendo nefronas funcionantes, disminuye la capacidad de concentración de la orina y aumenta la diuresis como mecanismo compensador para la eliminación de la misma cantidad de solutos. Así, los primeros síntomas de la ERC suelen ser la **poliuria** y la **nicturia**. Cuando el FGR cae por debajo de $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, pueden empezar a aparecer una serie de síntomas que conforman el llamado **síndrome urémico**: anorexia, náuseas y vómitos, astenia, dificultad de concentración, edema, parestesias, insomnio, prurito, pericarditis, etc. Todas ellas son diferentes complicaciones de la ERC a las que, si la evolución es lenta, el organismo se adapta pudiendo permanecer asintomático el paciente hasta alcanzar filtrados menores de $10 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [3, 4].

No existe una correlación entre las cifras de urea y creatinina y la sintomatología. A medida que avanza la enfermedad se van manifestando diferentes complicaciones relacionadas con la ERC. Se describen a continuación las más relevantes:

6.1. SOBRECARGA DE VOLUMEN

Las alteraciones de la homeostasis del agua van paralelas a las alteraciones en la homeostasis del sodio. Normalmente, el balance hídrico se mantiene estable en los estadios iniciales, hasta

alcanzar un FGR de 10-15 ml/min/1,73m². A medida que disminuye el FGR, la respuesta a la ingesta de sodio empeora porque disminuye la capacidad tubular de eliminar sodio. La retención de sodio lleva asociada retención de agua y por consiguiente, sobrecarga de volumen que se manifestará en la clínica por edema e HTA fundamentalmente [8, 9].

6.2. HIPERPOTASEMIA (K⁺ > 5 mEq/L)

El potasio es el principal catión intracelular del organismo (el 98% del potasio corporal se encuentra en el compartimento intracelular). Es fundamental para mantener una normal excitabilidad de las membranas celulares y para mantener la transmisión neuromuscular. El riesgo de hiperpotasemia aumenta a medida que disminuye el FGR (sobre todo cuando se alcanzan FGR < 10 ml/min/1,73m²), antes, si coexiste diabetes debido al estado de hipoaldosteronismo hiporreninémico al que están sometidos estos pacientes o si los pacientes están en tratamiento con algún fármaco que produce retención de potasio (los usados con más frecuencia en la práctica clínica habitual son: diuréticos ahorradores de potasio: espironolactona, eplerenona, amilorida o triamtereno; inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona: IECA, ARA-II o inhibidores directos de la renina; antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (ICOX-2)). La clínica de la hiperpotasemia consiste en: parestesias, debilidad, parálisis flácida y en los casos más graves (marcan riesgo vital) alteraciones en el electrocardiograma (ECG): ondas T picudas, prolongación del espacio PR, ensanchamiento del QRS, desaparición de la onda P, arritmias ventriculares pudiendo llegar a producirse asistolia. Las cifras séricas de potasio se correlacionan escasamente con las manifestaciones clínicas. La clínica vendrá determinada más bien por la velocidad de instauración de la hiperpotasemia [10].

6.3. ACIDOSIS METABÓLICA

Para su correcto diagnóstico se precisa la realización de una gasometría venosa en la que se incluyan niveles de: pH, pCO₂ y HCO₃⁻. La acidosis metabólica se debe a un exceso de H⁺

asociado a la inadaptación renal a la producción de ácido o la pérdida excesiva de HCO₃⁻ (renal o intestinal). El descenso de la concentración de HCO₃ condiciona una disminución del pH que desencadenará una respuesta compensadora consistente en hiperventilación pulmonar (respiración de Kussmaul en acidosis graves: pH <7,2) que se traducirá a su vez en un descenso de los niveles en sangre de pCO₂. En la ERC la acidosis metabólica se produce por 2 mecanismos fundamentales: la falta de acidificación de la orina a nivel del túbulo distal (necesaria para regenerar HCO₃⁻) y la retención de aniones inorgánicos debido al descenso del FGR. Los valores analíticos normales son los mostrados en la Tabla 2 [11].

VALORES NORMALES	pH	pCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mEq/L)
Gasometría venosa	7,35-7,45	43-47	22-26

Tabla 2. Valores analíticos normales de equilibrio ácido-base. pCO₂: presión de dióxido de carbono; HCO₃⁻: bicarbonato (Fuente [11]).

Para una correcta interpretación de la acidosis metabólica hay que realizar el cálculo del ANIÓN GAP sérico: AG = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻). En la ERC el AG tendrá valores en rango de normalidad (8-12 mEq/L) [11].

La acidosis metabólica puede producir alteraciones a nivel cardiovascular (hipotensión, disfunción en la contractilidad cardíaca que puede llegar a producir arritmias ventriculares, shock), alteraciones a nivel del metabolismo óseo (en acidosis crónicas puede producirse desmineralización ósea), alteraciones a nivel neurológico (desde cefalea hasta alteraciones graves del nivel de consciencia) y alteraciones secundarias de otros electrolitos (hiperpotasemia e hipercalcemia) [11].

6.4. ALTERACIONES EN EL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL MANIFESTADAS POR [12]:

- Alteraciones bioquímicas: descenso de Klotho, aumento del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), hiperfosfatemia, elevación de los niveles de PTH (hiperparatiroidismo secundario -HPTS-) y disminución de la síntesis de 1,25 (OH)₂ vitamina D (Figura 1)

- Alteraciones remodelado, mineralización, volumen, crecimiento o fragilidad del esqueleto (Osteodistrofia renal –ODR–).
- Calcificaciones vasculares o de otros tejidos blandos.

Las alteraciones en el metabolismo óseo y mineral según el estadio de ERC se muestran en la Tabla 3.

	ESTADIO	NIVELES
Calcio	Todos	8,4 – 10,2 mg/dL (rango normalidad)
Fósforo	Todos	2,4 – 4,5 mg/dL (rango normalidad)
PTH	E 3	35-70 pg/mL
	E 4	70-100 pg/mL
	E5	100-500 pg/mL
Vitamina D	Todos	> 20- 30 ng/mL (controversia)

Tabla 3. Alteraciones en el metabolismo óseo y mineral. PTH: hormona paratiroidea; E3: Estadio 3; E4: Estadio 4. (Fuente Modificada de [12]).

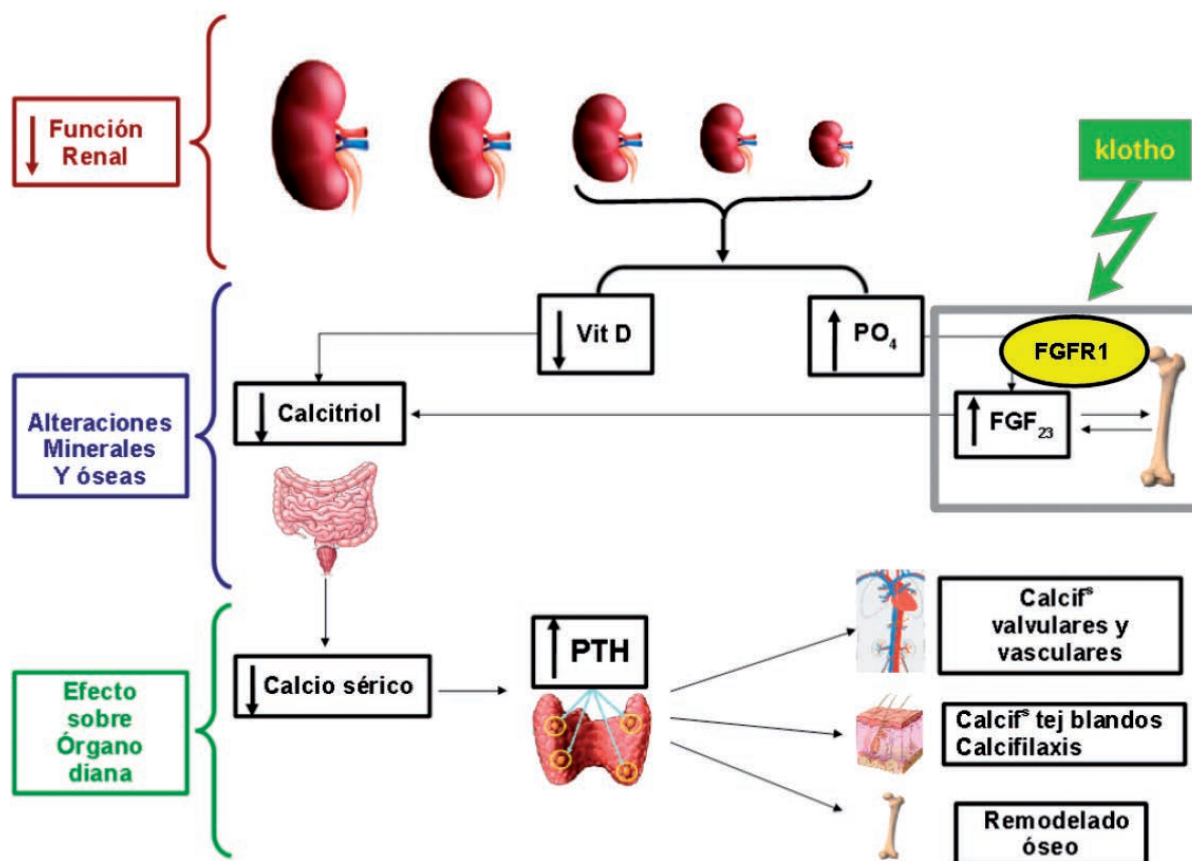


Figura 1. Esquema Fisiopatología del metabolismo óseo y mineral en la ERC. (Fuente: Archivo personal Dra. D^a. Cristina Lucas Álvarez, Licenciada Especialista en Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de León. León 24001, España)

6.5. SISTEMA CARDIOVASCULAR

La uremia conlleva una serie de cambios estructurales y funcionales del sistema circulatorio que llevan al desarrollo de alteraciones a nivel cardiovascular. Entre las manifestaciones a nivel cardiovascular que pueden presentar los pacientes con ERC se encuentran: HTA, disfunción ventricular izquierda que puede llevar al paciente al desarrollo de insuficiencia cardiaca, arritmias, pericarditis, accidentes cerebrovasculares y manifestaciones vasculares relacionadas con la calcificación de los vasos (claudicación intermitente, calcificaciones valvulares aórtica y mitral, arterioesclerosis coronaria con el consiguiente aumento del riesgo de presentar síndrome coronario agudo). Es muy importante tener presente que los pacientes con ERC tienen un riesgo cardiovascular muy elevado que se puede explicar, en parte, porque tienen un mayor riesgo de presentar factores de riesgo cardiovascular clásicos (HTA, diabetes, dislipemia, etc.) pero la ERC por sí sola es considerada un factor de riesgo cardiovascular independiente [1, 13].

6.6. ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

Anemia: por lo general es normocítica normocromática. Se debe iniciar el estudio de la anemia cuando los valores de hemoglobina sean < 11 g/dL en mujeres premenopáusicas y pacientes prepúberes o < 12 g/dL en hombres y mujeres postmenopáusicas [4].

Los factores que pueden contribuir a la anemia en el paciente con ERC son [4]:

1. Déficit de producción de eritropoyetina (EPO): disminución de producción de EPO a nivel de las células peritubulares.
2. La vida media de los hematíes está acortada en la ERC.
3. La inhibición de la eritropoyesis por toxinas urémicas.
4. El déficit de hierro debido a las pérdidas sanguíneas en el paciente urémico secundarias a las extracciones repetidas y en el caso de los pacientes en hemodiálisis, a la pérdida de sangre en las líneas del circuito de diálisis hemodiálisis (sobre todo cuando se producen problemas de coagulación del circuito que impiden el retorno completo de la sangre del paciente).

5. El estado de inflamación crónica que presentan los pacientes.

Clínicamente, la anemia se manifiesta por: palidez, astenia, taquicardia y en estados de anemia severa, los pacientes pueden llegar a presentar ágor hemodinámico [4].

Disfunción plaquetaria: secundariamente puede producir el llamado sangrado urémico cuya manifestación clínica puede expresarse por la aparición de: equimosis, hematomas, sangrado prolongado secundario a cualquier pequeña herida y hemorragias [14].

6.7. ALTERACIONES HORMONALES Y METABÓLICAS

Algunas descritas previamente, como el déficit de eritropoyetina, que es el factor más importante en la aparición de la anemia secundaria a la ERC. El aumento de la producción de renina contribuye al desarrollo de la HTA. Los riñones tienen un papel importante en el metabolismo, degradación y excreción de las hormonas tiroideas por lo que no es infrecuente que en la ERC se produzca una disfunción tiroidea caracterizada por unos niveles de TSH normales y descenso de los niveles séricos de T3 total, T3 libre y T4 libre (hipotiroidismo subclínico). Clínicamente existe una superposición de síntomas que comparten tanto el hipotiroidismo como la ERC por lo que en ocasiones es difícil diferenciar ambas entidades [4, 15].

En pacientes con Nefropatía Diabética, se puede producir, a medida que avanza la ERC, un estado de hiperinsulinismo que conlleva a que las necesidades de insulina suelen ser cada vez menores dado que disminuye el catabolismo renal de dicha hormona. Además, en el resto de las nefropatías, se produce una resistencia periférica a la insulina que conlleva el desarrollo de una intolerancia a los hidratos de carbono e incluso una diabetes tipo 2 según avanza la ERC. En ambas ocasiones, la situación de hiperinsulinismo a la que se ve sometido el paciente, puede ser la responsable de una hipertrigliceridemia secundaria [16].

El metabolismo de colesterol también es anormal, pudiendo manifestarse como una dislipemia que se caracteriza por la presencia de unos niveles elevados tanto de colesterol total como de LDL-colesterol acompañados de niveles bajos de

HDL-colesterol (además de la situación de hipertrigliceridemia anteriormente expuesta) [16].

La alteración en el metabolismo de las proteínas, junto a la situación de anorexia, disminución de la absorción intestinal de nutrientes, acidosis metabólica y las restricciones dietéticas que se producen en la ERC, puede llevar a estados de desnutrición [16].

En las mujeres con ERC se producen alteraciones en la menstruación y disminuye la fertilidad.

6.8. ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

- **Encefalopatía urémica** (sobre todo en cuadros de evolución rápida y aclaramientos <10 ml/min/1,73 m²): Dificultad de concentración, obnubilación, letargia, mioclonías, asterixis e incluso coma [4].
- **Polineuropatía periférica:** Difusa, simétrica y principalmente sensitiva. Su manifestación clínica más frecuente es el síndrome de las piernas inquietas (de predominio nocturno) [4].
- **Neuropatía autonómica:** Hipotensión ortostática, respuesta anormal a la maniobra de Valsalva, trastornos en la sudoración y disfunción sexual [4].

6.9. TRASTORNOS INMUNOLÓGICOS

La uremia se asocia a un estado de inmunodeficiencia paradójico en el que las células inmunocompetentes están activadas, pero presentan una respuesta funcional baja. Se presentan alteraciones tanto en la inmunidad celular como humoral. Se produce un incremento de citocinas proinflamatorias y un cambio del perfil de los linfocitos de Th2 hacia Th1. Todo ello hace que exista un riesgo aumentado a padecer infecciones y que la respuesta a las vacunas pueda verse disminuida [17].

7. DIAGNÓSTICO

7.1. HISTORIA CLÍNICA

Como en cualquier patología es imprescindible la realización de una historia clínica general y dirigida que incluya [4]:

- Antecedentes personales: HTA, diabetes, abortos o preeclampsia, sintomatología urinaria, infecciones sistémicas, toma de medicación nefrotóxica, infecciones recurrentes del tracto urinario, antecedentes de litiasis renal, orinas espumosas y/o hematuria, prurito, anorexia, náuseas, vómitos, parestesias, síndrome de piernas inquietas, alteraciones del sueño, claudicación intermitente, nicturia, síndrome prostático, dolores óseos, fracturas patológicas, etc.
- Antecedentes familiares (nefrológicos y no nefrológicos).

La exploración física en Nefrología deberá incluir: peso, talla, medida del perímetro abdominal, medida de la presión arterial (en ambos brazos). Exploración del sistema cardiovascular: índice tobillo-brazo, soplos cardíacos (valvulopatías), soplos abdominales (estenosis arterias renales), soplos carotídeos (estenosis carotídea). Estudio de fondo de ojo (retinopatía diabética o hipertensiva). Se debe realizar una exploración abdominal, buscando a la palpación masas o riñones palpables (puede orientar a poliquistosis renal). Tacto rectal en los hombres (hipertrofia de próstata). En las extremidades valorar la presencia de edema y de pulsos periféricos. En la exploración general es importante prestar atención a los cambios en la pigmentación de la piel, fetor urémico, lesiones de rascado, etc. [4].

El diagnóstico de ERC debe incluir: estadio en función del FGR (G1, G2, G3a, G3b, G4, G5), grado de albuminuria (A1, A2, A3) y la causa etiológica de la enfermedad renal.

Se describen a continuación los estadios de FGR y de albuminuria. En la mayoría de las ocasiones será preciso realizar una ecografía renal y en otras, para conseguir alcanzar un diagnóstico, serán necesarias otras pruebas complementarias que se describen a continuación. Es importante indagar sobre la existencia de analíticas previas del paciente (función renal y estudio de orina) para poder determinar si estamos ante un cuadro agudo o si el paciente ya presentaba patología renal previamente [4].

7.2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Si existe alguno de los factores de riesgo descritos en la Tabla 1, se recomienda realizar un despistaje de ERC mediante el análisis del filtrado

glomerular estimado (FGRe) calculado mediante la fórmula CKD-EPI, determinación de albuminuria (medida mediante cociente albúmina/creatinina en muestra simple de orina de primera hora de la mañana) y un sedimento de orina al menos una vez al año. Si existe descenso del FGRe y/o presencia de albuminuria y/o alteraciones en el sedimento, es preciso confirmar a los 3 meses la alteración [4], antes si estamos ante la sospecha de una enfermedad de progresión rápida (ver más adelante los «signos de alarma»).

7.2.1. Estimación del filtrado glomerular renal (FGRe)

Marcadores directos: la inulina (gold estándar), el ácido dietiltriainopentaacético (DTPA), el ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y el yodotalamato, son métodos más precisos que el aclaramiento de creatinina a la hora de determinar el FGR pero su compleja metodología hace que no sean usados en la práctica clínica diaria de forma rutinaria [4, 9].

Aclaramiento de creatinina medido en orina (CCr): usa la creatinina sérica (Crs) y en orina (Cro) recogida en el periodo de 24 horas, para el cálculo del FGR. Presenta varios problemas a la hora de su realización, entre ellos: la dificultad en la correcta recogida de la muestra de orina y la sobreestimación del FGR, ya que la creatinina que se excreta en orina es la que procede del filtrado glomerular más la que se secreta por los túbulos [4, 9].

$$CCr = \frac{Cro \times volumen\ de\ orina}{Crs} / 1440$$

El aclaramiento de urea infraestima el FGR debido a la reabsorción tubular de urea.

Las fórmulas de estimación de FGR con, Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) y Cockcroft-Gault (C-G) en general se comportan de forma distinta en función de la edad y la tasa del FGR. Según las últimas recomendaciones de las guías KDIGO 2012 se deben sustituir por la fórmula Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). De hecho, si se utiliza MDRD o C-G se recomienda dar el resultado numérico calculado, sólo si el FGRe es < 60 ml/min/1,73 m² y si es superior informar como: FGRe > 60 ml/min/1,73 m². La fórmula C-G está en la actualidad en desuso [12]:

$$C-G = \frac{(140 - edad) \times peso}{Crs\ (mg/dl) \times 72} \times 0,85\ (si\ es\ mujer)$$

Actualmente se recomienda utilizar ecuaciones basadas en medidas de creatinina con trazabilidad a IDMS (estandarizados): CKD-EPI o MDRD-IDMS, aunque la fórmula MDRD ha sido sustituida por la CKD-EPI por las razones que se describen a continuación [12]:

MDRD-IDMS: presenta imprecisión en valores altos por lo que aún es poco útil para clasificar la ERC estadios 1 y 2, así como para identificar casos de hiperfiltración.

$$MDRD-IDMS = 175 \times (Crs)^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times 0,742\ (si\ mujer) \times 1,21\ (si\ etnia\ negra)$$

(CKD-EPI): esta ecuación (Tabla 4) es recomendada por las guías KDIGO 2012 [12], dado que presenta una mejor exactitud que el MDRD especialmente entre valores de 60-90 ml/min/1,73 m² [12].

FGRe mediante la ECUACIÓN CKD-EPI			
ETNIA BLANCA	HOMBRES	Crs < 0,9 mg/dl	141 x (Crs/0,9 mg/dL) ^{-0,411} x (0,993) ^{edad}
		Crs ≥ 0,9 mg/dl	141 x (Crs/0,9 mg/dL) ^{-1,209} x (0,993) ^{edad}
	MUJERES	Crs < 0,7 mg/dl	144 x (Crs/0,7 mg/dL) ^{-0,329} x (0,993) ^{edad}
		Crs ≥ 0,7 mg/dl	144 x (Crs/0,7 mg/dL) ^{-1,209} x (0,993) ^{edad}
ETNIA NEGRA	HOMBRES	Crs < 0,9 mg/dl	163 x (Crs/0,7 mg/dL) ^{-0,411} x (0,993) ^{edad}
		Crs ≥ 0,9 mg/dl	163 x (Crs/0,9 mg/dL) ^{-1,209} x (0,993) ^{edad}
	MUJERES	Crs < 0,7 mg/dl	166 x (Crs/0,7 mg/dL) ^{-0,329} x (0,993) ^{edad}
		Crs ≥ 0,7 mg/dl	166 x (Crs/0,7 mg/dL) ^{-1,209} x (0,993) ^{edad}

Tabla 4. FGRe mediante la ecuación CKD-EPI. FGRe = Filtrado glomerular estimado; Crs = creatinina sérica (Fuente adaptado de [12]).

El uso de las ecuaciones para la estimación del FGR es INADECUADO si:
Peso corporal extremo: $IMC < 19 \text{ kg/m}^2$ o $>35 \text{ kg/m}^2$ Dietas especiales: veganas, suplementos de creatinina. Malnutrición Alteraciones de la masa muscular: amputaciones, enfermedades musculares, parálisis. Edad < 18 años. Enfermedad hepática grave, anasarca o ascitis. Embarazo. FRA o ERC agudizada. Estudio de potenciales donantes de riñón. Ajuste de dosis de fármacos de elevada nefrotoxicidad.

Tabla 5. Situaciones en las que el uso de ecuaciones de estimación es inadecuado. IMC= índice de masa corporal. FRA= fracaso renal agudo. ERC= enfermedad renal crónica. (Fuente adaptado de [4]).

En estos casos, el estudio de la función renal debería realizarse mediante la realización de un aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas (realizando una recogida lo más precisa posible) [12].

Cistatina C: es un marcador endógeno del FGR. Está menos influida por factores como la raza o la masa muscular que la creatinina y parece ser mejor predictor de complicaciones cardiovasculares y de mortalidad. De todos modos, la cistatina C también está sometida a variables no dependientes del FGR y los métodos de medida están en fase de estandarización. Hasta el momento ninguna guía clínica ha incluido el uso de cistatina C o de FGRe a partir de ella, aunque en las últimas guías KDIGO sugieren su uso en adultos con FGR entre 45-59 ml/min/1,73m² si no existen otros marcadores de lesión renal y se requiere una confirmación diagnóstica de ERC. En estos casos sugieren el uso de la ecuación CKD-EPI para cistatina C) [12].

7.2.2. Otras pruebas de laboratorio:

- Ionograma: sodio, potasio, cloro, magnesio [4, 12].
- Ácido úrico [4, 12].
- Estudio del metabolismo óseo y mineral: Calcio, fósforo, hormona paratiroidea (PTH), fosfatasa alcalina [4, 12].
- Metabolismo del colesterol: colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos [4, 12].
- Estudio del hierro: hierro, ferritina, transferrina e índice de saturación de la transferrina (IST) [4, 12].

- Hemograma: Hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM) y reticulocitos [4, 12].
- Gasometría venosa: Para realizar una correcta interpretación del equilibrio ácido-base se debe disponer de valores de: pH, pCO₂, bicarbonato estándar [4, 12].
- Individualizando cada paciente, se podría precisar incluir en el estudio: CK y LDH. Hemoglobina glicosilada (HbA1c) en el caso de pacientes diabéticos. Estudio de TSH y T4 libre. Ácido fólico y vitamina B12 en el caso de anemias macrocíticas. Estudio de autoinmunidad, estudio del complemento, proteinograma y cadenas ligeras en sangre y orina, sustancia amiloide, crioglobulinas, etc. (dependiendo del enfoque diagnóstico del paciente) [4, 12].
- En estadios 4-5 se recomienda realizar un estudio serológico: VHB, VHC y VIH [4, 12].

7.2.3. Evaluación de la lesión renal

Albuminuria: es muy importante en la patogenia de la progresión de la ERC. Además, es un marcador del pronóstico renal y de mortalidad de modo independiente al FGR. La albuminuria junto con el FGR, son la base del diagnóstico y de la clasificación actual por estadios de la ERC (Figura 1) [4].

Se considera que una persona presenta albuminuria cuando se obtienen dos valores elevados en tres muestras obtenidas en un periodo de 3-6

meses. Para su determinación se recomienda usar el cociente albúmina/creatinina preferentemente medido en la primera orina de la mañana para la detección y monitorización (útil sobre todo en patologías glomerulares, HTA, DM en las que lo que predomina es la albuminuria) [4].

Proteinuria de 24 horas: implica recogida de orina de 24 horas, por lo que pueden existir sesgos por una mala recogida. El cálculo de la proteinuria incluye además de la albúmina, la cuantificación de las proteínas de bajo peso molecular

como por ejemplo las de origen tubular y las cadenas ligeras de inmunoglobulinas [4].

En la Figura 2, se estratifica el pronóstico de la ERC según categorías de FGRe y de albuminuria que se traducen en un riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular: Los colores muestran el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) [18].

Clasificación de la ERC según las guías KDIGO 2012

KDIGO 2012 Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			<30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	>300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	<15			

Figura 2. Clasificación de las ERC según las guías KDIGO 2012 (Fuente [18]).

Sedimento urinario: la presencia de hematuria y/o leucocitaria durante más de tres meses una vez descartada la causa urológica y la infección de orina, puede indicar un proceso glomerular, una pielonefritis o una nefritis túbulo-intersticial crónica. También pueden ser orientativos para el diagnóstico la aparición de cilindros celulares y/o la presencia de hematíes dismórficos.

7.3. PRUEBAS DE IMAGEN

7.3.1. Ecografía

Es de gran importancia en nefrología, pues es un método de diagnóstico por imagen rápido, barato y bastante exacto, que no usa radiación ionizante y que permite trabajar en tiempo real. En primer lugar, nos sirve para comprobar

que existen 2 riñones, además de poder valorar su morfología y para descartar una causa obstructiva. Unos riñones disminuidos de tamaño (< 9 cm de diámetro mayor), con cortical hiperecogénica y adelgazada sugieren cronicidad. El tamaño renal puede ser normal o incluso estar aumentado en 3 patologías: amiloidosis, diabetes y poliquistosis renal. Un tamaño normal nos hace decantarnos por un proceso agudo y una diferencia de tamaño > 2 cm nos hace pensar en una patología vasculorenal, reflujo vesicoureteral o diversos grados de hipoplasia renal unilateral. El uso del modo Doppler nos permitirá valorar la vascularización renal y valorar si existe estenosis en las arterias [18].

7.3.2. AngioTAC / AngioRMN / Arteriografía renal

Nos sirve para descartar enfermedad vasculorenal. La ventaja fundamental de la angioRMN frente a la angioTAC o la arteriografía renal es que en la angioRMN no se usa contraste yodado. Es útil para el diagnóstico de infartos renales, diagnóstico de estenosis de las arterias renales, sangrado post-intervencionismo, etc. [18].

7.3.3. Estudios de medicina nuclear

Sirven para realizar una valoración no invasiva y funcional de los riñones. Están especialmente indicados en pacientes con contraindicación o alergia a contrastes yodados. Las más utilizadas en la práctica clínica habitual son [19]:

Renograma isotópico (^{99m}Tc -MAG3: mercapto-acetil triglicina): está indicado en la valoración de la uropatía obstructiva, infecciones urinarias, valoración morfofuncional en las anomalías congénitas, trastornos vasculares renales (hipertensión renovascular, infartos renales, fístulas arteriovenosas), reflujo vesicoureteral y en el seguimiento en el postrasplante renal. Es un estudio dinámico que permite valorar tanto la perfusión como la excreción. Se valoran 3 fases: vascular, parenquimatosa y de eliminación. Se puede realizar con furosemida (útil en el diagnóstico de

uropatía obstructiva) o con captopril (útil para el diagnóstico de enfermedad renovascular) [19].

Gammagrafía cortical renal (^{99m}Tc -DMSA: ácido dimercaptosuccínico): está indicada en el diagnóstico de pielonefritis aguda y cicatrices renales, valoración de anomalías congénitas. Se indica sobre todo cuando los resultados pueden afectar al tratamiento (cambio de antibióticos en el caso de las pielonefritis o decidir si se precisa realizar una intervención quirúrgica en el caso de las anomalías de la vía urinaria) [19].

7.4. BIOPSIA RENAL

Nos proporciona un diagnóstico anatomo-patológico de la enfermedad renal. Es útil en el caso de enfermedades glomerulares, vasculares, túbulo-intersticiales y enfermedades sistémicas que pueden ser subsidiarias de tratamientos específicos. Proporciona información diagnóstica, pronóstica y es de ayuda a la hora de decidir iniciar un tratamiento específico. La decisión de realizar una biopsia renal ha de hacerse de forma individualizada valorando el riesgo/beneficio de la realización de esta y la potencial rentabilidad que podemos obtener, ya que es un proceso invasivo no exento de complicaciones, siendo la complicación más grave, aunque no muy frecuente, la hemorragia y pérdida del riñón. En estadios muy avanzados, la rentabilidad de la biopsia es muy controvertida ya que encontraremos un importante grado de esclerosis (lesión crónica no recuperable, aunque tratemos la causa) [18].

8. PRONÓSTICO

El pronóstico de la enfermedad lo va a marcar, fundamentalmente, el ritmo de progresión de la ERC. De todos modos, no todos los pacientes van a presentar progresión y ésta dependerá de varios factores (Tabla 6) [2, 4].

Factores predictores de progresión en la ERC		
PROTEINURIA	Enfermedad cardiovascular	Predisposición genética
Hipertensión arterial	Tabaquismo	Consumo de AINE
Diabetes	Obesidad	Obstrucción del tracto urinario
Enfermedad de base	Estatus socioeconómico	Episodios previos de FRA

Tabla 6: Factores predictores de progresión en la ERC. AINE=antiinflamatorios no esteroideos; FRA=fracaso renal agudo (Fuente adaptado de [2, 4]).

El mejor predictor de progresión es la proteinuria. Se define como progresión la detección de una de las siguientes situaciones [3, 4]:

- Progresión a una categoría superior de deterioro de la función renal (estadio 1 a 5) o de albuminuria (A1 a A3).
- Descenso del FGRe $> 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{año}$ o $> 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ en cinco años.
- Descenso sobre el valor basal del FGRe $\geq 25\%$ o aumento del cociente albúmina/creatinina en orina $\geq 50\%$.
- Hematuria no urológica persistente con proteinuria.

Para intentar mejorar el pronóstico de la enfermedad, es fundamental prestar especial atención a los llamados **signos de alarma** (Tabla 7) para realizar una derivación temprana a Nefrología y establecer un diagnóstico temprano e iniciar, cuando sea posible, una acción terapéutica dirigida [4].

SIGNOS DE ALARMA
– Hematuria no urológica asociada a proteinuria.
– Disminución del FGRe $> 25\%$ en menos de un mes.
– Incremento de la Crs $> 25\%$ en menos de un mes*.

Tabla 7. Signos de alarma en Enfermedad Renal Crónica. * Una vez descartados factores exógenos (diarrea, vómitos, depleción por diuréticos en tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina aldosterona). (Fuente: elaboración propia, adaptado de [6]).

9. TRATAMIENTO

El estilo de vida, la dieta y el ejercicio físico, junto con el abandono del hábito tabáquico son un pilar básico del tratamiento y contribuirán al control de varias de las complicaciones de la ERC [4].

En cuanto al ejercicio físico, un esquema clásico es la recomendación de realizar ejercicio físico aeróbico moderado (según la tolerancia de cada paciente) durante 30-60 minutos entre 3-5 veces por semana. El ejercicio físico ayudará al control del peso y de otros factores de riesgo cardiovascular (diabetes, hipertensión, dislipemia) y además ayudará a evitar la sarcopenia [4].

El objetivo fundamental de la DIETA es evitar el sobrepeso, aunque una dieta adecuada también nos ayudará a controlar otros factores de

riesgo como la diabetes, la hipertensión y la dislipemia entre otros. Las recomendaciones dietéticas deben individualizarse según la función renal, alteraciones analíticas y la existencia de otras patologías. Una restricción proteica moderada puede retrasar y minimizar el síndrome urémico (actualmente, las dietas hipoproteicas estrictas están en desuso pues el beneficio que aportan no supera los riesgos) [4]. En cuanto a la dieta, también es fundamental la restricción de sal (sobre todo en pacientes hipertensos), en los que la ingesta no debería ser superior a 5 gramos al día (2 gramos de sodio al día) [12].

En cuanto al consumo de alcohol, una ingesta moderada no se considera perjudicial (8g en mujeres y 14 gramos en hombres al día) [20], pero hay que tener en cuenta el contenido calórico del mismo, así como el contenido en fósforo, potasio y sodio de las bebidas alcohólicas.

El tabaquismo constituye un factor directo involucrado en la progresión de la enfermedad renal además de ser uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, por lo que se recomienda su abandono inmediato. En líneas generales el tratamiento de la ERC debe ir encaminado a [21]:

- Tratamiento de las causas reversibles del deterioro de la función renal.
- Prevención y enlentecimiento de la progresión de la ERC.
- Tratamiento de las complicaciones de la ERC.
- Identificación e inicio de terapia renal sustitutiva.

9.1. TRATAMIENTO DE LAS CAUSAS REVERSIBLES DEL DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL:

Hipoperfusión renal: debida a estados de hipovolemia (vómitos, diarrea, sangrados), hipotensión (por exceso de antihipertensivos, disfunción cardíaca), infecciones (sobre todo en situaciones de sepsis) y uso de fármacos que alteran la hemodinámica glomerular (AINE e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona fundamentalmente). El tratamiento de la causa suele hacer reversible el deterioro de la función renal: hidratación, tratamiento de la infección subyacente y suspensión de fármacos [21].

Uso de fármacos nefrotóxicos: AINE, contrastes yodados, algunos antibióticos como

aminoglucósidos y vancomicina, fibratos. La suspensión de estos suele hacer reversible el deterioro de la función renal [21].

Obstrucción de la vía urinaria: la causa más frecuente en hombres es la hipertrofia de la glándula prostática y en mujeres los tumores ginecológicos. Para su diagnóstico es fundamental la realización de una ecografía renal y el tratamiento consiste en la derivación de la vía urinaria (sondaje vesical, catéter doble J, nefrostomía) [21].

9.2. PREVENCIÓN Y ENLENTECIMIENTO DE LA PROGRESIÓN DE LA ERC

Como se ha comentado anteriormente, las principales causas de la progresión de la ERC son las situaciones que producen hiperfiltración y la glomerulosclerosis. Las principales causas que hacen que la ERC evolucione a estas situaciones son: la HTA mal controlada, la diabetes mal controlada, la dislipemia, la acidosis metabólica, el tabaquismo y las enfermedades tubulointersticiales. Como se ha descrito anteriormente el principal marcador de progresión es la proteinuria, por tanto, los fármacos antiproteinúricos (IECA y ARA-II) tienen un efecto renoprotector en este sentido. El tratamiento de la HTA con este grupo de fármacos (siempre que sea posible)

contribuirá al enlentecimiento de la progresión de la ERC. Otras medidas como el control de la presión arterial, la restricción proteica de la dieta, el abandono del hábito tabáquico, el tratamiento de la acidosis metabólica y el control glucémico conforman una base fundamental para lograr esta meta del tratamiento [21].

Un punto importante a tener en cuenta tanto para enlentecer la progresión como para evitar reacciones adversas y minimizar efectos secundarios, es el ajuste de fármacos a la función renal (FGRe) y monitorizar, en aquellos que sea posible, los niveles terapéuticos (aminoglucósidos, vancomicina, inhibidores de la calcineurina) [21].

9.3. TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA ERC:

Sobrecarga de volumen: dieta hiposódica, diuréticos de asa y control de la ingesta hídrica. Cada punto debe individualizarse en función de la clínica y las características de cada paciente [21].

Hiperpotasemia: la homeostasis del potasio es el resultado de la ingesta, la eliminación (fundamentalmente por orina) y la redistribución transcelular. El tratamiento de la hiperpotasemia consta de varias medidas (Tabla 8) [22]:

MECANISMO	TERAPIA	TIEMPO DE ACCIÓN	DURACIÓN DEL EFECTO
Estabilización de la membrana miocárdica	Gluconato cálcico o Cloruro cálcico IV	5-10 min	30-60 minutos
Redistribución transcelular del potasio	Salbutamol nebulizado	5-8 min	2-3 horas
	Insulina rápida en suero glucosado iv	15-30 min	6-8 horas
	Bicarbonato sódico iv	30-60 min	6-8 horas
Eliminación	Furosemida IV (dependiendo de la función renal)	30 min	Horas
	Resinas de intercambio iónico v.o.: poliestireno sulfonato cálcico, patiromero cálcico de sorbitex	1 h	Hasta 24 horas
	Diálisis	Inmediato	Inmediato

Tabla 8. Tratamiento de la hiperpotasemia. IV: intravenoso. VO: vía oral. (Fuente: adaptado de [22]).

El tratamiento dependerá de la gravedad del cuadro y siempre debe ir acompañado de un estudio de la causa subyacente para tratarla paralelamente (deterioro de la función renal, corrección de la acidosis metabólica, suspensión de fármacos que inducen hiperpotasemia) [22].

Acidosis metabólica: El objetivo es mantener un bicarbonato sérico > 20 mEq/L. Para su tratamiento se pueden administrar suplementos orales de entre 1,5-3 g/día. En acidosis más severas se puede administrar bicarbonato intravenoso [22].

Hipertensión arterial (HTA): de acuerdo con las nuevas guías de HTA, el objetivo de presión arterial para los pacientes con ERC es: PAS 130-139 mmHg e intentar alcanzar un objetivo < 130 mmHg, si se tolera bien, pues puede reducir el riesgo de ictus, aunque no el de otras patologías vasculares. El objetivo de PAD óptimo está menos definido, pero se recomienda que sea < 80 mmHg. En cualquier caso, parece que cifras de PAS < 120 mmHg no han mostrado beneficios. En cualquiera de los casos, se debe considerar el tratamiento individualizado según la tolerancia y el impacto en la función renal y los electrolitos [20]. El tema de la HTA se detalla en el otro capítulo de manera específica.

Control glucémico: en la actualidad se considera que un control demasiado estricto de la glucemia no supone mejoría en la supervivencia a largo plazo de los pacientes y además el riesgo de hipoglucemias aumenta y son las que realmente ponen en peligro inminente la vida del paciente. Con todo ello, se desaconsejan objetivos de HbA1c $< 7\%$. Tal y como se ha descrito al inicio de este apartado, la dieta y el ejercicio físico son fundamentales para alcanzar un control glucémico adecuado. El tratamiento farmacológico se tratará en detalle en el capítulo correspondiente a la nefropatía diabética. A continuación, se describen, a grandes rasgos, las peculiaridades del tratamiento farmacológico de la diabetes en la ERC [16]:

Metformina: es el fármaco de elección con FGRe > 45 ml/min/1,73 m², con FGRe entre 30-45 ml/min/1,73 m² hay que reducir un 50% la dosis y con FGRe < 30 ml/min/1,73 m² hay que suspenderlo [16].

Secretagogos (sulfanilureas, glipizida y repaglinida): la repaglinida tiene metabolismo

hepático fundamentalmente por lo que puede usarse en ERC, incluso en estadio 5. El resto de los secretagogos pueden producir hipoglucemias frecuentes y conviene evitarlos [16].

Glitazonas (pioglitazona, rosiglitazona): son de metabolismo hepático pero su uso aumenta el riesgo de edema, insuficiencia cardíaca y de osteoporosis. Están contraindicadas si FGRe < 30 ml/min/1,73 m² [16].

Inhibidores de la α -glucosidasa (acarbose y miglitol): se acumulan en la ERC por lo que no se recomiendan [16].

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP4: Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina): con FGRe > 50 ml/min/1,73 m² no precisan ajuste de dosis. La Linagliptina no requiere ajuste en ningún estadio de la ERC [16].

Análogos del péptido similar al glucagon-1 (GLP-1: exenatida, lixisenatida, liraglutida): incrementan la secreción de insulina glucosa-dependiente por la célula beta del páncreas. También inhiben la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas. Con FGRe 30-60 ml/min/1,73 m² requieren reducción del 50% de la dosis [16].

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2: empaglifozina, dapaglifocina y canaglifocina): inhiben el cotransportador sodio-glucosa tipo 2 aumentando la excreción renal de glucosa y reducen así moderadamente los niveles elevados de la glucemia en pacientes con diabetes tipo 2. Están contraindicados con FGRe < 45 ml/min/1,73 m² (empaglifozina, dapaglifocina) y < 30 ml/min/1,73 m² canaglifocina [16].

Insulina: la ERC se asocia a resistencia a la insulina pudiendo llegar a alcanzarse estados de hiperinsulinismo. Los pacientes diabéticos, a medida que avanza la ERC, podrían llegar a necesitar dosis decrecientes de insulina, excepto en los pacientes que se encuentran en programa de diálisis peritoneal dado que los líquidos de diálisis contienen un alto contenido en glucosa y no sólo los diabéticos pueden requerir dosis crecientes de insulina, sino que los no diabéticos pueden desarrollar una intolerancia a los hidratos de carbono e incluso hacerse diabéticos [16].

Dislipemias: Una vez descartadas y tratadas (cuando sea posible) las causas secundarias de dislipemia (hepatopatías, alcoholismo, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, diabetes) conviene

realizar un tratamiento que incluya dieta, ejercicio y cambios en el estilo de vida anteriormente descritos [16].

En cuanto al tratamiento farmacológico, en pacientes ≥ 50 años con FGRe < 60 ml/min/1,73 m² sin tratamiento renal sustitutivo (estadios 3a – 5) se recomienda el tratamiento con estatinas o estatinas asociadas a ezetimiba [23, 24].

Estatinas: son el tratamiento de elección. Se debe intentar evitar aquellas de mayor excreción renal [23, 24].

Ezetimiba: gran eficacia asociada con estatinas. No requiere ajuste de dosis en ERC [23, 24].

Fibratos: el riesgo de miopatía se incrementa por 5 si se asocian a estatinas. En algunos casos pueden producir deterioro de la función renal cuando se pautan en pacientes con ERC previa [23, 24].

Inhibidores de la proproteína convertasa Subtilisina/Kexina 9 (Ipcsk9: Evolocumab, Alirocumab): son anticuerpos monoclonales que se unen a la PCSK9 que es un regulador del metabolismo del LDL y que impide la degradación de sus receptores aumentando su expresión. Su uso está indicado en el tratamiento con hipercolesterolemia que no toleran estatinas, aunque en la práctica clínica diaria su uso aún es limitado [25].

Los objetivos de control en el paciente con ERC son:

- Alcanzar un objetivo de LDLc < 55 mg/dl o una reducción $\geq 50\%$ de las cifras basales si el objetivo no es alcanzable [26].
- HDLc > 40 mg/dl (hombres) y > 45 mg/dl (mujeres) [26]

Hiperuricemia: Aumenta el riesgo cardiovascular de manera independiente. Existe controversia para su tratamiento si no se han producido crisis gotosas. Para su tratamiento, además de la dieta, se usan fármacos: alopurinol o febuxostat. Un objetivo fundamental del tratamiento hipouricemiente es intentar evitar los ataques agudos de gota. Si se producen crisis gotosas, el tratamiento indicado sería la colchicina (contraindicada con FGRe < 30 ml/min/1,73 m²). Los AINE y los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (ICOX-2) están contraindicados en la ERC. Las alternativas terapéuticas en FGRe < 30 ml/min/1,73 m² son los CORTICOIDES en pauta descendente o la tetracosáctida intramuscular durante 2 ó 3 días [4].

Anemia: Para el manejo terapéutico de la anemia, además de al hemograma, debemos prestar atención al estudio del hierro. Así, deben existir suficientes reservas férricas para alcanzar y mantener la hemoglobina objetivo (IST 20-50% y ferritina entre 100-500 ng/ml). Se iniciará tratamiento con hierro oral y si el paciente presenta intolerancia digestiva o no hay respuesta, se valorará el tratamiento con hierro intravenoso [4, 23].

Una vez alcanzados estos objetivos de hierro, si persiste la anemia, se pautarán AEE (agentes estimulantes eritropoyéticos: darbepoetina alfa, epoetina alfa, epoetina beta, metoxipolientilenglicol epoetina beta). Se deberán hacer controles periódicos hasta lograr el objetivo terapéutico de hemoglobina 10-12 g/dL [4, 23].

Las transfusiones sanguíneas conviene evitarlas especialmente en pacientes en lista de espera de trasplante para evitar la alosensibilización. Se deben reservar para situaciones en las que se produce una disminución brusca de los niveles de hemoglobina que compromete la estabilidad clínica del paciente (sangrado activo, cardiopatía isquémica) [4, 23].

Metabolismo óseo mineral: El objetivo fundamental del tratamiento es evitar las calcificaciones vasculares. El objetivo inicial es normalizar los niveles de fósforo sérico (2,4- 4,5 mg/dL). Asimismo, se busca mantener concentraciones normales de calcio sérico (8,4- 10,2 mg/dL) y evitar la instauración y progresión del hiperparatiroidismo secundario. El tratamiento consiste en [12]:

- Dieta baja en fósforo
- Captadores de fósforo
- Cálculos: Carbonato cálcico, acetato cálcico, acetato cálcico asociado a sales de magnesio.
- No cálculos: carbonato de lantano, clorhidrato de sevelamer, carbonato de sevelamer, oxihidróxido sucroférico.
- Vitamina D nativa: calcidiol, ergocalciferol, colecalciferol.
- Vitamina D activa: calcitriol.
- Activadores selectivos de los receptores de la vitamina D (RVD): paricalcitol.
- Calcimiméticos: cinacalcet, etelcalcetide.

Algunas alteraciones como la pericarditis urémica, el sangrado urémico, la neuropatía urémica

y en general los síntomas urémicos que conforman el síndrome urémico descrito anteriormente, suelen mejorar con el inicio de terapia renal sustitutiva (TRS). Algunas de ellas, como por ejemplo la pericarditis urémica o la encefalopatía urémica, aunque son cada vez menos frecuentes debido al seguimiento estrecho que se hace de los pacientes, cuando aparecen, marcan una indicación de inicio inmediato de tratamiento renal sustitutivo [12].

Infecciones y vacunación: dado que en la ERC existe un riesgo aumentado de infecciones, actualmente está recomendada la vacunación (salvo contraindicación) contra la gripe, el neumococo y en los estadios 4 y 5 contra el VHB (y realizar una confirmación posterior de inmunización postvacunación en este último caso: medición de la respuesta mediante anticuerpos antiHBs) [12].

9.4. IDENTIFICACIÓN E INICIO DE TERAPIA RENAL SUSTITUTIVA (TRS)

Un punto fundamental del tratamiento en la ERC es la identificación de pacientes que van a precisar TRS. La realización de un proceso de información adecuado en la consulta especializada de ERC avanzada (ERCA) y una toma de decisiones compartidas (facultativos, paciente y familiares) es fundamental para decidir el tratamiento adecuado para cada paciente [2, 4, 12].

Otro punto fundamental es conseguir la preparación del paciente para un inicio programado de TRS: en la modalidad elegida siempre que sea posible, con un acceso vascular definitivo en el caso de hemodiálisis o con un catéter para diálisis peritoneal funcionando en el caso de haber elegido diálisis peritoneal. En el caso de pacientes candidatos a realización de un trasplante renal de donante cadáver, lo deseable es que al menos que haya iniciado el estudio pretrasplante durante el seguimiento en la consulta ERCA y en el caso de candidatos a trasplante renal de donante vivo, lo óptimo es que éste se consiga realizar de manera anticipada, es decir, antes de que el paciente precise inicio de técnicas dialíticas [2, 4, 12].

Para conseguir este objetivo, se debe comenzar a plantear TRS cuando el FGR sea < 15 ml/min/1,73 m² (antes si se detecta que la enfermedad progresa de manera rápida). Generalmente

se inicia TRS cuando el FGR está en torno a 8-10 ml/min/1,73 m² (sobre todo si aparecen signos y/o síntomas de uremia) y es imprescindible si el FGR < 6 ml/min/1,73 m² [2, 4, 12].

9.4.1. Modalidades de TRS:

Hemodiálisis crónica (hospitalaria / domiciliaria): requiere un acceso vascular que puede ser una fístula arterio-venosa nativa (FAVn: acceso vascular idóneo) o protésica (FAVp) o un catéter venoso central (tunelizado o no tunelizado que puede ser de localización yugular, femoral o subclavio). La pauta más habitual en el ámbito hospitalario son 3 sesiones por semana de una duración de 4 horas cada una. En las terapias domiciliarias se suelen realizar un mayor número de sesiones de menor tiempo de duración. Todas las pautas se realizarán ajustándose siempre a las necesidades y características de cada paciente [2, 4, 12].

Diálisis peritoneal (DCPA: diálisis peritoneal continua ambulatoria / DPA: diálisis peritoneal automatizada): se precisa de la implantación de un catéter peritoneal para la realización de la misma, a través del cual se infundirán los líquidos de diálisis usando el peritoneo como membrana dializante. La modalidad de diálisis peritoneal prescrita al paciente dependerá de las necesidades y características de cada paciente [2, 4, 12].

Trasplante renal (donante cadáver/donante vivo): es la opción ideal de TRS (especialmente si se realiza un trasplante renal de donante vivo anticipado). A pesar de ser la mejor de las opciones de TRS, no está exenta de riesgos y hay que tener en cuenta que, una vez realizado el trasplante, el paciente deberá mantener de por vida un tratamiento inmunosupresor lo que conllevará un riesgo aumentado de padecer enfermedades infecciosas y tumorales entre otras complicaciones [2, 4, 12].

ANEXO ABREVIATURAS

ERC: Enfermedad renal crónica
 FGR: Filtrado glomerular renal
 EPIRCE: Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España
 HTA: Hipertensión arterial
 ECV: enfermedad cardiovascular.
 HD: hemodiálisis

IgA: Inmunoglobulina A
 ANCA: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies/Anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos
 VHB: virus de hepatitis B
 VHC: virus de hepatitis C
 VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
 K: potasio
 IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
 ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II
 AINE: antiinflamatorios no esteroideos
 ECG: electrocardiograma
 AG: ANION GAP
 PTH: Parathyroid hormone/hormona paratiroidea
 HPTS: hiperparatiroidismo secundario
 EPO: eritropoyetina
 HDL: High density lipoproteins/lipoproteínas de alta densidad
 CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
 FGRe: Estimación del filtrado glomerular renal
 CCr: Aclaramiento de creatinina medido en orina
 Crs: creatinina sérica
 Cro: creatinina en orina
 MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
 IMC: índice de masa corporal
 FRA: fracaso renal agudo
 KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
 VCM: volumen corpuscular medio
 HCM: hemoglobina corpuscular media
 CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media
 CK: Creatine kinase/creatinina cinasa
 LDH: lactate dehydrogenase/lactate deshidrogenasa
 HbA1c: Hemoglobina glicosilada
 TSH: thyroid stimulating hormone/hormona tiroideo estimulante
 DM: diabetes mellitus
 TAC: tomografía axial computarizada
 RMN: Resonancia magnética
 MAG3: mercapto-acetil triglicina
 DMSA: ácido dimercaptosuccínico
 PAS: presión arterial sistólica
 PAD: presión arterial diastólica
 iDPP4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4
 GLP-1: Análogos del péptido similar al glucagon-1
 iSGLT-2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
 Ipcsk9: Inhibidores de la proproteína convertasa Subtilisina/Kexina 9
 LDL: low density lipoproteins/lipoproteínas de baja densidad
 ICOX-2: inhibidores de la ciclooxigenasa-2

IST: índice de saturación de la transferrina
 AEE: agentes estimulantes eritropoyéticos
 RVD: Activadores selectivos de los receptores de la vitamina D
 TRS: terapia renal sustitutiva
 ERCA: Enfermedad renal crónica avanzada
 FAVn: fistula arterio-venosa nativa
 FAVp: fistula arterio-venosa protésica
 DCPA: diálisis peritoneal continua ambulatoria
 DPA: diálisis peritoneal automatizada

BIBLIOGRAFÍA

1. C.K.D. *KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. *Kidney Int. Suppl*, 2009. **113**: p. 1-130.
2. Vargas, F., *Documento Marco sobre Enfermedad Renal Crónica dentro de la Estrategia de Abordaje a la Cronicidad en el SNS.*, M.d.S.S.S.e. Igualdad, Editor. 2015, Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Centro de publicaciones.. p. 1-80.
3. Otero A, d.F.A., Gayoso P, García F, *Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study*. *Nefrología*, 2010. **30**(1): p. 78-86.
4. Martínez-Castelao A, G.J., Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al, *Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease*. *Nefrología*, 2014. **34**(2): p. 243-62.
5. Piepoli MF, H.A., Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al, *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. *European heart journal*, 2016. **37**(29): p. 2315-81.
6. Tomlinson L, W.D., *Clinical evaluation and management of chronic kidney disease.*, in *Comprehensive clinical nephrology*, F.J. Feehally J, Tonelli M, Johnson R., Editor. 2015. p. 945-6.
7. Denic A, M.J., Lerman L, Lieske J, Larson J, Alexander M, et al, *Single-Nephron Glomerular Filtration Rate in Healthy Adults*. *N. Engl. J. Med*, 2017. **376**(24): p. 2349-57.
8. Weir M, F.J., *Salt intake and progression of chronic kidney disease: an overlooked modifiable exposure? A commentary*. *AJKD*, 2005. **45**(1): p. 176-88.

9. K, A., *Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'*. *Kidney Int*, 2013. **84**(3): p. 622-3.
10. J, A., *Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base*. 2006, Buenos Aires: Médica Panamericana.
11. Tejedor A, C.C., *Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base.*, in *Manejo agudo de los trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base*, A. S, Editor. 2015, Panamericana: Madrid. p. 10-20.
12. *KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)*. *Kidney Int Suppl*, 2017. **7**(1): p. 1-59.
13. Elsayed E, T.H., Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D, et al., *Cardiovascular disease and subsequent kidney disease*. *Arch Intern Med*, 2007. **167**(11): p. 1130-6.
14. Molino D, D.L.D., Gaspare De Santo N, *Coagulation disorders in uremia*. *Seminars in nephrology*, 2006. **26**(1): p. 46-51.
15. Chonchol M, L.G., Salvagno G, Zoppini G, Muggeo M, Targher G, *Prevalence of subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(5): p. 1296-300.
16. Gómez R, M.A., Artola S, Górriz J, Menéndez E, *Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease*. *Nefrología*, 2014. **34**(1): p. 34-45.
17. Ramírez R, A.P., *Respuesta inmune en pacientes con insuficiencia renal crónica*, in *Nefrología Clínica*. 2008, Medica Panamericana.
18. Gorostidi M, S.R., Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán J, Goicoechea M, et al, *Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica*. *Nefrología (Madrid)*, 2014. **34**: p. 302-16.
19. J, J., *Técnicas de Medicina Nuclear para la exploración del riñón y vías urinarias*. *Med Integral* 2020. **35**(1): p. 29-37.
20. *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension*. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2019. **72**(2): p. 160.
21. Schieppati A, P.R., Remuzzi G, *Pathophysiology and management of chronic kidney disease*, in *Primer on Kidney Diseases*, GA, Editor. 2005, Elsevier Saunders: Philadelphia. p. 444.
22. Ariceta G, B.D., *Fisiopatología del potasio*, in *Agua, electrolitos y equilibrio ácido-base*, J. A, Editor. 2015, Médica Panamericana: Madrid.
23. Wanner C, T.M., *KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient*. *Kidney Int*, 2014. **85**(6): p. 1303-9.
24. Sandhu S, W.N., Fried L, Tonelli M, *Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis*. *J. Am. Soc. Nephrol*, 2006. **17**(7): p. 2006-16.
25. Shapiro, M.D., H. Tavori, and S. Fazio, *PCSK9: From Basic Science Discoveries to Clinical Trials*. *Circ Res*, 2018. **122**(10): p. 1420-1438.
26. *2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk*. *Atherosclerosis*, 2019. **290**: p. 140-205.

CAPÍTULO 03

GLOMERULONEFRITIS: CONCEPTO, ETIOPATOGENIA Y CLASIFICACIÓN

Dr. D. JOSÉ ANTONIO MENACHO MIGUEL
Médico Adjunto de Nefrología
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

DEFINICIÓN

Las glomerulonefritis son un grupo de enfermedades renales muy heterogéneo en cuanto a sus manifestaciones clínicas y su evolución, que afectan tanto a la estructura como a la función de las distintas partes del glomérulo, por lo que es básico recordar simplificada su anatomía [1]:

El **glomérulo** es un ovillo de capilares que nacen de la arteriola aferente y se vuelven a reunir para formar la arteriola eferente.

El **polo vascular** la parte en la que se encuentran juntas la entrada y la salida de la arteriola aferente y la eferente.

En el lado opuesto se encuentra el **polo tubular**, donde nace el túbulo contorneado proximal.

El ovillo vascular está completamente envuelto por la **cápsula de Bowman**, que delimita el **espacio urinoso**.

Los capilares del ovillo glomerular se encuentran agrupados en **lóbulos o lobulillos** formados por un conjunto de varios capilares.

Al analizar al microscopio un capilar glomerular encontraríamos las siguientes **estructuras glomerulares** [2]:

– **Membrana basal glomerular:** Rodea casi por completo la luz de cada capilar, pero en un punto se flexiona y pasa al capilar vecino, el cual también rodea casi todo para pasar a otro

y así sucesivamente. De esa forma una única membrana basal glomerular agrupa a todos los capilares que forman un lóbulo o lobulillo.

– **Células endoteliales:** Se encuentran en la cara interna de la membrana basal glomerular, entre ella y la luz capilar, tapizándola y cubriéndola por completo.

– **Células mesangiales:** Están en el *mesangio*, es decir, el centro de cada lobulillo, un espacio delimitado por la membrana basal glomerular y las células endoteliales.

– **Células epiteliales:** Son de 2 tipos:

o Las **viscerales** son las que se encuentran en la cara externa de la membrana basal glomerular, orientadas hacia el espacio urinoso. También se les llama *podocitos* (células con pies) por sus prolongaciones denominadas *pedicelos* con las que la célula se apoya en la membrana basal glomerular.

o Las **parietales** son las que se encuentran en la cara interna de la cápsula de Bowman, orientadas hacia el espacio urinoso.

– **Membrana basal de la cápsula de Bowman:** Rodea al ovillo de capilares glomerulares. A ella se anclan las células epiteliales parietales.

– **Espacio urinoso:** Es el espacio virtual situado entre las células epiteliales parietales y las células epiteliales viscerales. En él se recoge el ultrafiltrado producido por los capilares glomerulares que constituye la orina primitiva

sobre la que actuarán las células de los túbulos conformando la orina definitiva.

Simplificando mucho el glomérulo es un vaso superespecializado con dos componentes fundamentales: **células y matriz extracelular**.

En función del tipo de glomerulonefritis (GN) pueden aumentan dichas células (GN proliferativas), cambiar el fenotipo de dichas células o producirse depósitos en la matriz extracelular.

ETIOPATOGENIA DE LAS GLOMERULO-NEFRITIS

Los factores desencadenantes de la lesión glomerular pueden ser de distintos tipos [3]:

- **Inmunológicos:**
 - o *Inmunidad humoral (linfocitos B):*
 - Anticuerpos (Ac's) frente a Antígenos (Ag's) fijos: De la matriz extracelular, celulares o extrarrenales.
 - Ac's frente a Ag's solubles: Se forma inmuno-complejos en la circulación que se depositan en el glomérulo o in situ en el propio glomérulo.
 - o *Inmunidad celular (linfocitos T):*
 - Regulación de la formación de Ac's.
 - Efecto lesivo directo.
- **Activación inespecífica de la inflamación:** TNF- α , endotoxina bacteriana, factor nefrítico, ANCA's.
- **Cambios en el microambiente celular:** Trastornos metabólicos (hiperglucemia, dislipemia), alteraciones de la matriz extracelular (DM, colágeno III) y depósitos extracelulares (cadenas ligeras).
- **Factores Hemodinámicos:** HTA.
- **Tóxicos:** Adriamicina, puromicina, venenos de serpiente, verotoxina de E. Coli
- **Infección:** Streptococo, VHC, VIH parvovirus B19.
- **Factores genéticos:** Sr. de Alport, enf. de Fabry, sr. nefrótico familiar.

CLÍNICA

La expresión clínica de las glomerulonefritis es el resultado de la combinación de **hematuria** (macro- o microscópica), **proteinuria** (con o sin

síndrome nefrótico) asociadas o no a **insuficiencia renal** y/o **hipertensión arterial** [4].

Según la combinación de estas características se caracterizan los síndromes renales glomerulares [4]:

- **Asintomático:** Exclusivamente hematuria microscópica o proteinuria < 3 gramos/día.
- **Síndrome Nefrótico:** Proteinuria superior a 3.5 gramos en 24 horas. Se asocia a hipo-proteinemia e hipoalbuminemia, dislipemia, hipercoagulabilidad y tendencia a infecciones. Su principal manifestación clínica es el edema.
- **Síndrome Nefrítico:** Inicio brusco de hematuria macroscópica, proteinuria < 3 gramos/día, insuficiencia renal, oliguria, retención de agua y sal e hipertensión arterial, que pueden derivar en insuficiencia cardiaca en adultos y convulsiones en niños.
- **Anomalías urinarias persistentes:** Microhematuria persistente y proteinuria no nefrótica. Suelen ser benignas.
- **Hematuria macroscópica recurrente:** Brotes repetidos de macrohematuria de origen glomerular. Se diferencia de la urológica en que en la nefrológica la orina es menos rojiza, hay ausencia de coágulos y es asintomática.

DIAGNÓSTICO

Además del contexto clínico, es fundamental el papel de la **biopsia renal**, en la que deben identificarse la existencia o no distintas lesiones en varios compartimentos histológicos [5]:

- **Glomérulo:**
 - o *Hiper celularidad:* Mesangial ó endocapilar.
 - o *Lesiones en la membrana basal:* Transformación, depósitos organizados, adelgazamiento y desdoblamiento, engrosamiento difuso
 - o Inflamación, esclerosis.
- **Túbulos:** Daño celular, regeneración, atrofia, cilindros.
- **Intersticio:** Infiltrados vasculares, edema, fibrosis.
- **Vasos:** Inflamación, arteriosclerosis, hialinosis, necrosis fibrinoide.

Además, en la biopsia las técnicas de inmunohistoquímica permiten identificar mediante inmunofluorescencia depósitos de distintas

inmunoglobulinas (Ig's) bien de tipo lineal, granular o mesangial, que también contribuyen de forma significativa al diagnóstico de cada GN [6].

El uso del microscopio electrónico también proporciona datos específicos en algunas de estas patologías, pero su escaso uso hace que estos datos tengan poco peso en el diagnóstico actual de las GN [7].

EPIDEMIOLOGÍA

La nefropatía Ig A es la patología renal más frecuentemente encontrada al realizar una biopsia renal. El síndrome nefrótico es la forma clínica que más frecuentemente obliga a realizar una biopsia renal. La glomerulonefritis más frecuente en jóvenes (< 15 años) es la nefropatía por cambios mínimos y en mayores de 65 años las más frecuentes son las glomerulonefritis rápidamente progresivas [8].

CLASIFICACIÓN

Dada la gran heterogeneidad de las GN se ha pretendido unificar a todas en una única clasificación, pero hasta la fecha no ha sido posible. De ahí que las clasificaciones se dividan en distintos tipos según criterios de evolución temporal, etiología e histología.

Por su evolución temporal se clasifican en [9]:

- **Agudas:** Inicio súbito y acotado en el tiempo. Suelen cursar con hematuria con o sin proteinuria, edema, hipertensión e insuficiencia renal, pero no suele dejar secuelas.
- **Subagudas:** No tiene un comienzo muy claro en el tiempo, lleva a insuficiencia renal en varias semanas y no suele recuperarse la función renal.
- **Rápidamente progresivas:** La función renal empeora en semanas ó meses sin tendencia espontánea a la mejoría. Siempre hay proliferación extracapilar en forma de semilunas.
- **Crónicas:** Mismas manifestaciones que las agudas, pero mucho más prolongada en el tiempo, con evolución hacia la gravedad variable (desde leves sin insuficiencia renal hasta las que terminan precisando diálisis).

En cuanto a la clasificación según su etiología [10]:

- **Primarias:** Sin causa conocida. La mayoría de origen autoinmune, aunque se desconocen los mecanismos patogénicos. Hay un trastorno del sistema inmune por el cual éste se vuelve contra el organismo atacándolo, en nuestro caso afectando a los glomérulos renales. Esta activación de la inmunidad puede no tener causa o deberse a factores infecciosos o genéticos.
- **Secundarias:** Son las más frecuentes. Se deben a enfermedades sistémicas conocidas (HTA, DM, vasculitis).

Gracias a la biopsia renal, la clasificación histológica es la más utilizada [3]:

- **Enfermedad de cambios mínimos:** El daño es muy localizado. Inicialmente se produce en el podocito.
- **Hialinosis focal y segmentaria:** Las lesiones son parcheadas en distintas zonas del glomérulo y sólo en algunos de ellos. También se inicia por el podocito.
- **Glomerulonefritis difusas:** Se alteran prácticamente todos los glomérulos de forma generalizada, iniciándose el daño en el podocito y la membrana basal glomerular.

o Nefropatía membranosa.

- o **Glomerulonefritis proliferativas:** Se caracterizan por una gran proliferación celular en distintas partes del glomérulo específicamente.

- **GN Mesangiales proliferativas:** El daño se produce en el mesangio por depósitos de inmunoglobulinas.

- Nefropatía IgA o enfermedad de Berger.

- Nefropatía mesangial IgM.

- GN proliferativa endocapilar postinfecciosa: El daño inicial se produce en el endotelio.

- GN mesangiocapilar o membranoproliferativa: Daño inicial en mesangio.

- Extracapilar o rápidamente progresiva: Daño inicial en la pared capilar.

La clasificación más completa de las glomerulonefritis es aquella que combina las tres anteriores a la vez [11]:

GN Primarias:

a. Agudas.

- i. GN proliferativa endocapilar postinfecciosa.

b. Rápidamente progresivas.

- i. GN proliferativa extracapilar.
 1. Tipo 1: Mediada por anticuerpos anti-membrana basal glomerular.
 2. Tipo 2: Mediada por inmunocomplejos.
 3. Tipo 3 o paucimune: Sin depósitos de inmunoglobulinas.

c. Crónicas.

- i. Enfermedad de cambios mínimos.
- ii. GN focal y segmentaria.
- iii. Nefropatía membranosa.
- iv. GN mesangiocapilar o membranoproliferativa.
 1. Tipo I: Depósitos inmunes en mesangio y subendotelio.
 2. Tipo II o enfermedad de depósitos densos en la membrana basal glomerular.
 3. Tipo III: Depósitos subepiteliales.
- v. GN proliferativa mesangial Ig A (enf. de Berger) e Ig M.

GN Secundarias:

d. Por vasculitis sistémicas:

- i. De grandes vasos:
 1. Arteritis de células gigantes o de la temporal.
 2. Enfermedad de Takayasu.
- ii. De vasos medianos:
 1. Poliarteritis nodosa (PAN).
 2. Enfermedad de Kawasaki.
- iii. De pequeños vasos:
 1. Mediadas por complejos inmunes:
 - a. Crioglobulinemia mixta esencial.
 - b. Púrpura de Schönlein-Henoch.
 - c. Anti C1q.
 - d. Enfermedad mediada por Ac's anti-MBG.
 2. Asociadas a ANCA's:
 - a. Poliangeítis microscópica (PAM).
 - b. Granulomatosis de Wegener.
 - c. Síndrome de Churg-Strauss.
 - e. *Por disproteinemias y paraproteinemias.*
 - i. Mieloma múltiple.
 - ii. Macroglobulinemia de Waldenström.
 - iii. Amiloidosis.
 - iv. Enfermedad por cadenas ligeras.
 - v. GN fibrilar o inmunotactoide.
 - vi. Crioglobulinemia.

f. Por infecciones.

- i. GN proliferativa endocapilar postinfecciosa.
- ii. GN de la endocarditis bacteriana.
- iii. GN por derivaciones auriculo-ventriculares (nefritis de shunt).
- iv. GN asociada a bacterias (sífilis), virus (VHB, VHC) y parásitos.

g. Nefropatías hereditarias:

- i. Síndrome de Alport.
- ii. Hematuria benigna familiar o enfermedad de las membranas basales delgadas.
- iii. Síndrome uña-rótula.
- iv. Síndrome nefrótico congénito.
- v. Enfermedad de Fabry.

h. Varios.

- i. Síndrome de Goodpasture.
- ii. Lupus eritematoso sistémico.
- iii. Artritis reumatoide.
- iv. Nefropatía diabética.
- v. Neoplasias.
- vi. Lesiones glomerulares postrasplante renal.
- vii. Nefropatía del embarazo.
- viii. Nefropatía por radiación.
- ix. Nefropatía por obesidad mórbida.

También es práctico clasificar las GN en función de la localización de los depósitos visibles al microscopio óptico o electrónico [7]:

- *Depósitos subepiteliales:*
 - o GN aguda postinfecciosa.
 - o GN membranosa.
- *Depósitos subendoteliales:*
 - o Nefropatía Ig A.
 - o GN mesangiocapilar tipo I.
 - o GN rápidamente progresiva.
- *Depósitos intramembranosos:*
 - o GN membranosa.
 - o GN mesangiocapilar tipo II.
- *Depósitos mesangiales:*
 - o Nefropatía Ig A.
 - o GN focal y segmentaria.
 - o Nefropatía mesangial Ig M.
 - o GN rápidamente progresiva.

En algunas GN también hay **disminución del complemento**, lo que puede orientar el diagnóstico de sospecha, estas son [9]:

- GN Primarias:
 - o GN proliferativa endocapilar o postinfecciosa.
 - o GN mesangiocapilar.
 - GN Secundarias:
 - o Crioglobulinemia mixta esencial.
 - o Lupus eritematoso sistémico.
 - o GN de la endocarditis infecciosa.
- Otra clasificación de las glomerulonefritis relacionada con el complemento es según su activación [10]:
- **Activación por autoanticuerpos:**
 - o Nefropatía membranosa.
 - o Enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular.
 - **Activación por inmunocomplejos:**
 - o Glomerulonefritis membranoproliferativa.
 - o Nefropatía lúpica.
 - o Síndrome antifosfolípido catastrófico.
 - o Vasculitis-ANCA.
 - **Patología glomerular mediada por el complemento:**
 - o Glomerulopatía C3.
 - o Glomerulopatía C4.
- Las glomerulonefritis se asocian a distintos signos, características clínicas y síndromes (Tabla 1) [11]:

GLOMERULONEFRITIS	SR. NEFRÓTICO	SR. NEFRÍTICO	HEMATURIA	INSUF. RENAL	HTA	COMPLEMENTO
Cambios mínimos	++++	-	-	Rara	Rara	N o ↑
Membranosa	+++	-	-	Frecuente	Frecuente	N o ↑
Focal y segmentaria	++	-	-	Frecuente	Frecuente	N
Mesangiocapilar	++	++	+	Frecuente	Frecuente	↓
Mesangial Ig A	-	++	++	Frecuente	Frecuente	N
Rápidamente progresiva	++	++	-	Siempre	Frecuente	N
Proliferativa endocapilar	+	++++	-	Muy frecuente	Frecuente	↓ o N

Tabla 1. Resumen de signos y síndromes que se asocian a algunas glomerulonefritis. N=Normal; SR=Síndrome; INSUF= insuficiencia; HTA= Hipertensión arterial; Ig= inmunoglobulina (Fuente [11]).

Según la edad más frecuente a la que aparecen junto a síndrome nefrótico o nefrítico también se pueden clasificar las GN en distintos grupos como se resume en la Tabla 2 [11]:

SDR. PREDOMINANTE	< 15 AÑOS	15-65 AÑOS	> 65 AÑOS
SÍNDROME NEFRÓTICO	Cambios mínimos GN focal y segmentaria	Nefropatía membranosa Cambios mínimos GN focal y segmentaria Nefropatía diabética	Nefropatía membranosa Nefropatía diabética GN focal y segmentaria Nefroangiosclerosis
SÍNDROME NEFRÍTICO	GN mesangiocapilar Hematuria benigna GN proliferativa endocapilar Nefropatía Ig A Nefritis hereditaria	Nefropatía Ig A Nefropatía lúpica GN mesangio-capilar GN rápidamente progresiva GN proliferativa endocapilar	Nefropatía Ig A GN rápidamente progresiva Vasculitis GN proliferativa endocapilar

Tabla 2. Clasificación de las glomerulonefritis en función de la edad y la presencia de síndrome nefrótico o nefrítico. SDR=síndrome; GN=glomerulonefritis (Fuente [11]).

ANEXO ABREVIATURAS

GN: glomerulonefritis
Ac's: anticuerpos
Ag's: antígenos
ANCA: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies/Anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos
HTA: Hipertensión arterial
VHC: virus de hepatitis C
VHB: virus de hepatitis B
VIH: Virus de inmunodeficiencia humana
DM: diabetes mellitus
IgA: inmunoglobulina A
IgM: inmunoglobulina M
PAN: Poliarteritis nodosa
MBG: Membrana basal glomerular
PAM: Poliangeítis microscópica

BIBLIOGRAFÍA

1. D, F., *Tratado de histología. 12ª ed.* 1995, Madrid: Interamericana/McGraw-Hill.
2. Steven, A., Lowe J, *Histología humana, 6ª ed.* 2006, Madrid: Elsevier Mosby.
3. Johnson R, F.J., Feehally J, *Introduction to glomerular disease: histological classification and pathogenesis. 4ª Ed.* 2010, St. Louis: Saunders Elsevier.
4. Floege J, F.J., *Introduction to glomerular disease: clinical presentations, in Comprehensive Clinical Nephrology, 4ª Ed,* J.R. Floege J, Feehally J., Editor. 2010.
5. D'Agati V, J.J., Silva F., *An approach to the pathologic diagnosis of glomerulonephritis. Atlas of non-tumor pathology. First series, Fasc. 4.* 2005, Washington: ARP PRESS.
6. Jennette J, O.J., Schwartz M, Silva F, *Primer on the pathologic diagnosis of renal disease. 6ª Ed.* 2007, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
7. Mokhtar G, J.S., *Role of electron microscopy in evaluation of native kidney biopsy: a retrospective study of 273 cases.* Iran J Kidney Dis 2011. **5**: p. 314-9.
8. López J, R.F., *Registro de glomerulonefritis de la Sociedad Española de Nefrología en 2019: pasado, presente y nuevos retos.* Nefrología al día, 2020.
9. Nachman P, J.J., Falk R, *Primary glomerular disease, in Brenner & Rector's: The Kidney, 9ª ed.* 2012, Elsevier Saunders: Philadelphia.
10. Falk RJ, J.C., Nachman PH, *Primary glomerular disease, in Brenner & Rector's: The Kidney.* 2005, Elsevier Saunders: Philadelphia.
11. Gutierrez E, P.M., *Clasificación de las enfermedades glomerulares, in Nefrología Clínica. 4ª ed,* A. M, Editor. 2014, Médica Panamericana: Buenos Aires.

CAPÍTULO 04

GLOMERULONEFRITIS QUE CURSAN CON SÍNDROME NEFRÓTICO

Dr. D. ALBERTO MARTÍN ARRIBAS
Médico Adjunto Especialista en Nefrología
del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

1. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

El síndrome nefrótico viene definido por la presencia de edema, proteinuria superior a 3,5 gr/día, hipoproteinemia inferior a 6 gr/dl, hipoalbuminemia inferior a 3 gr/dl e hiperlipemia, en general con niveles de colesterol total superiores a 250 mg/dl. El síndrome nefrótico siempre representa la expresión de una alteración glomerular. Los rasgos clínicos que definen su aparición son [1]:

a) Edema: Predomina en las zonas declives, pero puede ser generalizado y conducir a la anasarca. También es frecuente la aparición de ascitis y derrame pleural. La teoría clásica de formación del edema se basa en que la proteinuria masiva produce hipoproteinemia e hipoalbuminemia, lo que conlleva la disminución de la presión oncótica del plasma, con la consiguiente salida de agua al espacio intersticial. La contracción de volumen activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que trata de retener agua y sodio en un intento de restablecer un volumen sanguíneo normal, pero, como la presión oncótica sigue baja, se crea un círculo que perpetúa el edema. Una segunda teoría más novedosa relaciona la aparición del edema con una retención primaria de agua y sal en los túbulos colectores renales, que se

- produciría independientemente del volumen plasmático. Esta retención de agua y sal contribuiría al descenso de la presión oncótica.
- b) Hipoalbuminemia e hipoproteinemia: Se explican por la pérdida de ambos productos por la orina.
- c) Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia: Se deben a un aumento de la síntesis hepática de lipoproteínas y a un descenso de la actividad de la lipoproteinlipasa.
- d) Mayor tendencia a las infecciones: Parece explicarse por la falta de inmunoglobulinas y por la desnutrición de estos pacientes.
- e) Predisposición a los fenómenos trombóticos: Se debe a la hipercoagulabilidad derivada del incremento de la síntesis hepática de factores de la coagulación y a la pérdida urinaria de proteínas inhibitoras de la coagulación. Hay una mayor incidencia de trombosis arteriales y venosas (especialmente trombosis venosa profunda, trombosis de la vena renal y tromboembolismo pulmonar).
- f) Alteraciones de piel y faneras: Piel seca, cabello y uñas quebradizas. Debidas a la desnutrición, la hipoproteinemia y la hipoalbuminemia.
- g) Deterioro de la función renal: Cuando aparece, se debe fundamentalmente a la hipovolemia y a la consiguiente mala perfusión renal.

Las enfermedades glomerulares pueden clasificarse en aquéllas en las que el riñón se ve afectado de manera inicial y fundamental (glomerulopatías primarias), y en aquéllas en las que la afectación renal forma parte de un trastorno sistémico (glomerulopatías secundarias) [2].

Aunque algunas de las glomerulopatías producen sistemáticamente un síndrome específico (por ejemplo, la glomerulopatía de cambios mínimos provoca síndrome nefrótico), en su mayoría pueden cursar con signos tanto de nefrosis como de nefritis. En este capítulo nos centramos en los cuadros específicos de las glomerulopatías primarias que producen principalmente un síndrome nefrótico [2].

2. ENFERMEDAD DE MÍNIMOS CAMBIOS (E.M.C.)

Constituye una causa principal de síndrome nefrótico, más frecuente en los niños que en los adultos.

1. Epidemiología: La E.M.C. es la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los niños, especialmente por debajo de los 10 años. En los adultos, representa entre un 10 y un 25 % de los casos de síndrome nefrótico, y su incidencia se ha reducido en los últimos años, en contraposición al incremento de incidencia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria. La incidencia es mayor en las razas asiática y caucásica, mientras que la incidencia de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria es mayor entre los afroamericanos [2].

2. Etiología:

La mayoría de los casos de enfermedad de mínimos cambios son idiopáticos (o primarios). Las formas secundarias se pueden asociar a los siguientes factores [3]:

- Fármacos: los antiinflamatorios no esteroideos son la causa más frecuente de E.M.C. secundaria. También pueden producirla los inhibidores selectivos de la COX-2, determinados antibióticos (ampicilina; rifampicina; cefalosporinas), el litio, la D-penicilamina, el pamidronato y otros bifosfonatos, la sulfasalazina y los derivados del ácido 5-aminosalicílico, la trimetadiona y el interferón gamma.
- Neoplasias: Particularmente las hematológicas (linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; leucemia).

- Infecciones: Sífilis; tuberculosis; *Mycoplasma*; erliquiosis; Virus de la hepatitis C; *Equinococcus*.
- Alérgenos múltiples: hongos, venenos, polen, polvo, picaduras de medusa, picaduras de abeja y epitelio de gato. Se ha descrito una historia alérgica hasta en el 30 % de los casos de enfermedad de mínimos cambios.
- Otras enfermedades glomerulares: Se han descrito casos de E.M.C. asociada a la nefropatía mesangial Ig A, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes mellitus tipo 1, la enfermedad renal poliquística o la nefropatía por el virus de la inmunodeficiencia adquirida.

3. Patogenia: La causa subyacente de la E.M.C. permanece poco clara. La evidencia acumulada sugiere que una disfunción de las células T sistémicas da como resultado la producción de un factor de permeabilidad glomerular. Este factor circulante altera directamente la pared capilar glomerular, lo que origina la fusión de los pies de los podocitos y da como resultado una proteinuria significativa. La identidad de este factor de permeabilidad glomerular no ha sido determinada en humanos. Sin embargo, los datos acumulados apuntan a las citoquinas derivadas de los linfocitos Th-2, en particular la Il-13. Bajo circunstancias normales, la carga negativa de la membrana basal glomerular rechaza las moléculas de albúmina circulantes, puesto que la albúmina está cargada negativamente a un pH neutro. En los pacientes con E.M.C., el factor de permeabilidad glomerular disminuye la carga aniónica de la membrana basal glomerular y favorece el paso de la albúmina [3].

4. Clínica: Se caracteriza por el comienzo rápido, a lo largo de días o pocas semanas, de los signos y síntomas del síndrome nefrótico, a menudo siguiendo a una infección del tracto respiratorio superior o a una infección sistémica. La ganancia de peso y el edema aparecen rápidamente. El comienzo típicamente brusco del síndrome nefrótico en la enfermedad de mínimos cambios está en contraste con el incremento gradual de la proteinuria, a lo largo de semanas o meses, que se ve en la mayoría de las otras causas del síndrome nefrótico, como la nefropatía membranosa y la mayor parte de las variantes de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria [4].

La hematuria microscópica es frecuente en los adultos con E.M.C. y ocurre en el 20-25 % de los niños, pero no se asocia con diferencias en el curso clínico de la enfermedad. La concentración de creatinina sérica puede estar ligeramente elevada al diagnóstico (30-40% de los casos), tanto en adultos como en niños. El fracaso renal agudo es una complicación infrecuente que se ha descrito primariamente en los adultos. Como complicaciones del síndrome nefrótico, puede haber un incremento del riesgo de tromboembolismo, así como de la susceptibilidad a las infecciones, particularmente por organismos encapsulados [4].

5. Diagnóstico: En los niños, el diagnóstico de presunción se hace en base a los hallazgos clínicos en la presentación y a la alta prevalencia de E.M.C. como causa de síndrome nefrótico, particularmente en los menores de 10 años. Casi todos los niños responden a los corticoides, y la biopsia renal queda restringida a los síndromes nefróticos corticorresistentes. Por el contrario, los adultos con E.M.C. presentan rasgos clínicos similares a los de otras glomerulopatías y pueden no responder al tratamiento corto con corticoides. Así, algunos adultos remiten a las 8 semanas de tratamiento, mientras que otros necesitan hasta 16 semanas. Puesto que el diagnóstico de E.M.C. frente a otras causas de síndrome nefrótico no puede hacerse exclusivamente a partir de la presentación clínica, la biopsia renal se hace prácticamente siempre en los adultos con síndrome nefrótico, tanto para establecer el diagnóstico como para guiar el tratamiento [4].

En la biopsia renal, la E.M.C. se caracteriza por la apariencia normal de los glomérulos al microscopio óptico, y por la ausencia de depósitos de complemento y de inmunoglobulinas al microscopio de inmunofluorescencia. La lesión histológica característica es el borramiento difuso de los pies de los podocitos al microscopio electrónico [4].

Además de la E.M.C., hay otros tres trastornos que a menudo se presentan con síndrome nefrótico y que sólo muestran cambios leves al microscopio óptico: la glomerulonefritis proliferativa mesangial idiopática, la nefropatía Ig M y la nefropatía C1q. Estos trastornos pueden representar variantes de la E.M.C. o de la glomerulosclerosis focal y segmentaria, pero algunos especialistas creen que se trata de enfermedades diferentes [4].

6. Tratamiento: El tratamiento con glucocorticoides es el tratamiento de elección en la E.M.C., conduciendo a la remisión completa de la proteinuria en un 85-90% de los casos. Los glucocorticoides a menudo se inician empíricamente en los niños, y sólo se hace la biopsia renal en los casos resistentes a los corticoides. Puesto que la E.M.C. tan sólo representa entre un 10 y un 25 % de los casos de síndrome nefrótico en el adulto, los pacientes mayores de 16 años son tratados generalmente después de hacer la biopsia renal. Los niños tienden a remitir rápidamente bajo el tratamiento corticoideo, con un 50% que responden en dos semanas, y casi todos dentro de las primeras 8 semanas de tratamiento. Los adultos tienden a responder más lentamente (con más del 25% que precisan de 3 a 4 meses o más para alcanzar la remisión completa [5].

La E.M.C. no tratada se asocia con complicaciones potencialmente letales, como la sepsis y la trombosis. La prednisona conduce a la remisión completa de la proteinuria al cabo de cuatro meses en más del 90 % de los adultos con E.M.C., y es el tratamiento de elección. Aproximadamente entre el 50 y el 65 % de los adultos tendrá una recaída, y las recaídas repetidas ocurren en el 10-25 % de los casos. Las remisiones son rápidas típicamente en los niños, desapareciendo la proteinuria en el plazo de una a dos semanas. Las respuestas parciales no son características de la E.M.C. y, cuando aparecen, se debe sospechar una glomerulosclerosis focal y segmentaria que no se detectó por error de la muestra en la biopsia. En los adultos, el 50 % de las recaídas responde a las 4 semanas del tratamiento corticoideo, y el 10-25 % requiere más de 3 ó 4 meses de tratamiento [5].

Dadas las complicaciones potencialmente letales asociadas con el síndrome nefrótico no tratado, y la alta tasa de respuesta a los corticoides, se recomienda la terapia inicial con prednisona en los pacientes con E.M.C. (evidencia grado 1B). Se debe administrar la prednisona por vía oral a una dosis diaria inicial de 1 mg/Kg de peso corporal/día (dosis máxima de 60 a 80 mg/día), durante 12 a 16 semanas, y posteriormente ir reduciendo progresivamente la dosis hasta suspenderla a lo largo de los 6 meses siguientes. Los cursos de tratamiento más cortos a menudo se asocian con recaídas más frecuentes [5].

Para el tratamiento de las recaídas infrecuentes en los pacientes sensibles a los corticoides que no han presentado efectos secundarios significativos, se recomienda repetir una pauta abreviada de prednisona oral a altas dosis (grado 2B). Para los pacientes con recaídas frecuentes y sin efectos secundarios significativos de los corticoides, se recomienda un curso prolongado de prednisona oral a dosis bajas (aproximadamente 15 mg a días alternos durante 6 a 12 meses), para mantener una remisión inducida por corticoides (grado 2B). Para los pacientes con recaídas frecuentes en los que se desea evitar la exposición prolongada a los corticoides, se recomienda la ciclofosfamida oral antes que la ciclosporina, dada la menor tasa de recaídas y la menor duración de la terapia con ciclofosfamida (grado 2B). El régimen es de 2 mg/Kg/día durante 8-12 semanas, ajustando la dosis en función del recuento leucocitario. Para los pacientes que continúan con recaídas después de la administración de ciclofosfamida, para los que son resistentes a los esteroides o corticoides dependientes, pero en los que la toxicidad de los corticoides y de la ciclofosfamida es elevada, se recomienda el tratamiento con ciclosporina o tacrolimus y bajas dosis de prednisona (grado 2B). La dosis de ciclosporina recomendada es de 3 mg/Kg/día dividida en dos dosis. En los pacientes que continúan recayendo a pesar de la administración tanto de ciclofosfamida como de ciclosporina/tacrolimus, se recomienda el tratamiento con Rituximab (grado 2C) [5].

2.1. VARIANTES DE LA ENFERMEDAD DE MÍNIMOS CAMBIOS

a) **Glomerulonefritis proliferativa mesangial idiopática:** Proliferación mesangial y ausencia de depósitos inmunes de Ig G o Ig A (aunque puede haber ocasionalmente depósitos de Ig M). Se puede presentar con hematuria aislada o síndrome nefrótico. El 10-30 % de los pacientes con síndrome nefrótico pueden desarrollar insuficiencia renal progresiva [4].

b) **Nefropatía Ig M:** Se caracteriza por proliferación y depósitos mesangiales prominentes de Ig M y complemento al microscopio de inmunofluorescencia. También se detectan depósitos electrodensos al microscopio electrónico. Tiene un peor pronóstico que la enfermedad de

mínimos cambios, ya que menos del 50 % de estos pacientes responden a los corticoides [4].

c) **Nefropatía C1q:** Se caracteriza por proliferación mesangial, depósitos mesangiales al microscopio electrónico, y depósitos prominentes de C1q al microscopio de inmunofluorescencia, en un paciente sin evidencia clínica ni hallazgos de laboratorio de lupus eritematoso sistémico. El tratamiento es el mismo que para la E.M.C. o la G.E.F.S [4].

3. GLOMERULOESCLEROSIS FOCAL Y SEGMENTARIA (G.E.F.S.)

3.1. EPIDEMIOLOGÍA:

La G.E.F.S. representa el 35 % de todos los casos de síndrome nefrótico en los adultos y más del 50 % de los casos en la raza negra. Su prevalencia como causa de enfermedad renal terminal ha aumentado en los últimos años [6].

3.2. CLASIFICACIÓN

G.E.F.S. idiopática o primaria: típicamente se presenta con síndrome nefrótico [6].

G.E.F.S. secundaria: típicamente se presenta con proteinuria no nefrótica y, a menudo, con insuficiencia renal. Suele representar una respuesta adaptativa a la hipertrofia glomerular o a la hiperfiltración. Incluye trastornos asociados con una masa renal reducida o vasodilatación renal, tal como la agenesia renal unilateral. Otras causas conocidas de G.E.F.S. incluyen infecciones (particularmente el VIH), tóxicos (heroína, interferón, ciclosporina y pamidronato), anomalías genéticas y enfermedad ateroembólica renal [6].

3.3. VARIANTES HISTOLÓGICAS

G.E.F.S. clásica: Al microscopio óptico, se caracteriza por la presencia de áreas segmentarias de colapso capilar y esclerosis en algunos, no todos, los glomérulos (de ahí el nombre de focal). Los cambios escleróticos ocurren primero en los glomérulos yuxtamedulares, por lo que pueden no objetivarse en las biopsias superficiales que sólo contienen córtex. El microscopio de inmunofluorescencia usualmente revela la ausencia de

depósitos inmunes, excepto una unión inespecífica de Ig M y complemento (C3 y variablemente C1) en las lesiones escleróticas. También pueden observarse depósitos mesangiales muy débiles de Ig M. El microscopio electrónico muestra una fusión difusa de los pies de los podocitos (pedicelos), similar a la de la E.M.C [6].

Variante colapsante: Puede ser inducida por el virus de la inmunodeficiencia humana u otros trastornos. Se distingue de la G.E.F.S. clásica por el colapso y la esclerosis del penacho glomerular completo, no por el daño segmentario. Se presenta con un síndrome nefrótico más severo que la forma clásica. Los pacientes suelen ser resistentes al tratamiento y, a menudo, tienen una evolución más rápida hacia la insuficiencia renal terminal. Se ve con mayor frecuencia en la raza negra. La combinación de síndrome nefrótico grave y fracaso renal agudo sugiere una G.E.F.S colapsante [6].

Variante tip: Se caracteriza por el daño celular epitelial y la acumulación de células espumosas en el extremo glomerular cerca del origen del túbulo proximal. El microscopio de inmunofluorescencia muestra positividad para IgM y C3. Esta variante suele cursar con síndrome nefrótico y responder a los corticoides [6].

Variante perihiliar: Consiste en una esclerosis y hialinosis perihiliar en más del 50 % de los glomérulos escleróticos de forma segmentaria. Los hallazgos de la inmunofluorescencia y de la microscopía electrónica son similares a los observados en la G.E.F.S. clásica [6].

Variante celular: Se caracteriza por la presencia de al menos un glomérulo con hiper celularidad endocapilar segmentaria que ocluye la luz capilar. Al microscopio electrónico se ve un borramiento difuso de los pies de los podocitos [6].

De todas estas variantes, se puede decir que la variante tip se asocia con un pronóstico más favorable, ya que se comporta como una E.M.C., y que el peor pronóstico es el de la variante colapsante. Las variantes clásica, celular y perihiliar tienen un pronóstico intermedio [6].

3.4. PATOGENIA

En la mayoría de los casos de G.E.F.S. primarias, el daño a las células glomerulares puede ocurrir como consecuencia de un factor circulante.

Las observaciones clínicas apoyan el papel clave que desempeña el receptor del activador del plasminógeno urokinasa soluble (suPAR). El daño sobre las células epiteliales viscerales o podocitos parece el problema primario en la mayoría de las formas de G.E.F.S. Se ha visto que los pacientes tratados con inmunosupresores tienen unos niveles más bajos de suPAR, lo que se asocia con una reducción de la proteinuria y una mayor probabilidad de lograr la remisión completa [7].

3.5. CLÍNICA

El 60-75 % de los pacientes se presentan con proteinuria en rango nefrótico. Entre un 30 y un 50 % debutan con hematuria microscópica asociada a grados variables de proteinuria. La hipertensión arterial aparece en el 20 % de los pacientes. Por último, la insuficiencia renal se presenta en el 25-50 % de los casos al diagnóstico [7].

G.E.F.S. secundaria: En estos casos, la glomeruloesclerosis es consecuencia habitualmente de una respuesta adaptativa a la hipertrofia glomerular y a la hiperfiltración, desde una cicatriz debida a un daño previo (lesiones curadas de lupus o vasculitis, por ejemplo), hasta el daño tóxico directo sobre los podocitos. En este contexto, la hiperfiltración se refiere a un incremento adaptativo pero anormal de la tasa de filtración glomerular total por encima del nivel esperado para el número reducido de glomérulos. Los escenarios en los cuales la hipertrofia glomerular adaptativa y la hiperfiltración ocurren, incluyen múltiples patologías asociadas bien con la pérdida en el número de nefronas o bien con la vasodilatación renal con un número inicialmente normal de nefronas. Los mecanismos por los cuales puede producirse la G.E.F.S. secundaria incluyen [8]:

- a) Daño podocitario: puede ser debido, entre otras causas, a inflamación, angiotensina II, toxinas e infecciones virales.
- b) Pérdida nefronal previa: debida, por ejemplo, a nefropatía del reflujo, isquemia en la nefrosclerosis hipertensiva benigna, y ausencia congénita o por nefrectomía quirúrgica de un riñón. En estos casos, la hipertensión intra-glomerular compensatoria y la hipertrofia en los glomérulos restantes pueden conducir a la G.E.F.S.

- c) Vasodilatación renal primaria e hipertensión glomerular: pueden ocurrir en la nefropatía diabética, la anemia de células falciformes, la enfermedad por depósito de glucógeno tipo I, la obesidad grave, la preeclampsia, el abuso de esteroides anabolizantes y el tratamiento con interferón.
- d) Curación de un daño inflamatorio previo: debido, por ejemplo, a la nefropatía Ig A, vasculitis de pequeño vaso o nefropatía lúpica.

La distinción entre la G.E.F.S. primaria y secundaria tiene importantes implicaciones terapéuticas, ya que mientras un 50-60 % de los pacientes con G.E.F.S. primaria responden a los agentes inmunosupresores como los glucocorticoides, las formas secundarias se benefician sólo de los tratamientos dirigidos a disminuir la presión intraglomerular, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina II. Para la distinción entre las formas primarias y secundarias nos basamos en los hallazgos clínicos e histológicos [8].

Los pacientes con G.E.F.S. secundaria a menudo presentan una proteinuria que aumenta lentamente y una insuficiencia renal que se desarrolla al cabo de cierto tiempo. Los pacientes con G.E.F.S. primaria suelen debutar con un síndrome nefrótico de presentación aguda o subaguda, y suelen asociar con más frecuencia hipoalbuminemia y edema periférico. En comparación, la proteinuria en las formas secundarias a menudo no alcanza el rango nefrótico, y tanto la hipoalbuminemia como el edema son raros incluso cuando la excreción de proteínas por la orina excede de los 3-4 gr/día [8].

Los hallazgos histológicos también pueden tener ciertas diferencias entre las formas primarias y secundarias. Así, la G.E.F.S. primaria se asocia con una fusión difusa de los pies de los podocitos, mientras que esta fusión tiende a ser focal en las formas secundarias, quedando limitada a las áreas escleróticas [8].

Enfermedad genética: Se ha descrito un número de formas genéticas de G.E.F.S., y representan una proporción significativa de casos con enfermedad corticorresistente. Existen casos de herencia tanto autosómica dominante como autosómica recesiva. En general, los genes implicados codifican proteínas que participan en la

formación de la membrana basal glomerular y en la función y diferenciación de los podocitos: NPHS1 (nefrina), NPHS2 (podocina), actinina alfa-4, canal iónico TRPC6, CD2AP (que interacciona en el diafragma tanto con la podocina como con la nefrina), y la familia de las proteínas reguladoras de actina (IFN2). Últimamente también se han descrito mutaciones en los genes del colágeno tipo IV (COL4A3, COL4A4 y COL4A5). El incremento de la susceptibilidad de los pacientes de raza negra a padecer G.E.F.S. parece en parte debido a factores genéticos por polimorfismos en el gen de la apolipoproteína L1 (APOL1) [9].

3.6. TRATAMIENTO

El tratamiento inmunosupresor está indicado en la mayoría de los pacientes con G.E.F.S. primaria, pero no en la G.E.F.S. secundaria. Los pacientes no tratados con síndrome nefrótico debido a una G.E.F.S. primaria tienen típicamente una evolución progresiva hacia el fracaso renal terminal. El tratamiento con glucocorticoides y otros inmunosupresores puede conducir a tasas de respuesta parcial o completa de la proteinuria cercanas al 70 %. Los pacientes sin síndrome nefrótico tienen mayor probabilidad de remisión espontánea, o de tener un curso evolutivo más lento [6].

Se habla de respuesta completa cuando se produce una reducción de la proteinuria a menos de 200-300 mg/día, y de respuesta parcial cuando la reducción de la proteinuria es igual o superior al 50 % respecto a la inicial y queda por debajo de los 3,5 gr/día [6].

La recaída consiste en un aumento de la proteinuria por encima de 3,5 gr/día en un paciente que ha logrado una remisión completa o parcial [6].

La corticodependencia consiste en una recaída mientras todavía se está bajo el tratamiento con esteroides o poco tiempo después de suspenderlos, o bien en la necesidad de continuar con corticoides para mantener la remisión. La corticorresistencia se refiere a una escasa o nula reducción de la proteinuria tras 12-16 semanas del tratamiento corticoideo adecuado, o a una ligera reducción de la proteinuria con un tratamiento más prolongado, que no cumple los criterios de la remisión parcial [6].

Hay mucha menor tasa de fracaso renal entre los pacientes que logran una remisión parcial o completa que entre los que son corticorresistentes. Se recomienda de entrada la terapia inmunosupresora para los pacientes con G.E.F.S. primaria que cursan con síndrome nefrótico (evidencia grado 1B). Se recomienda el tratamiento con prednisona para todos los pacientes sin contraindicación para el uso de corticoides (grado 2C) a una dosis de 1 mg/Kg/día durante 12 a 16 semanas (dosis máxima de 60 a 80 mg/día). Se recomiendan los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrólimus) para los pacientes con alto riesgo de toxicidad por corticoides o que no toleran las dosis altas de los mismos (grado 2C). La ciclosporina se administra a una dosis de 2 a 4 mg/Kg/día, dividida en dos dosis, junto con prednisona a dosis bajas (0,15 mg/Kg/día, para un máximo de 15 mg/día). Los niveles plasmáticos de ciclosporina a alcanzar están entre 100 y 175 ng/ml. La ciclosporina se mantiene 6 meses tras conseguir la remisión completa y un año tras lograr la remisión parcial. La prednisona se mantiene a una dosis baja hasta la suspensión de la ciclosporina. El tacrólimus se administra a una dosis de 0,1 mg/Kg/día, dividida en dos dosis, para alcanzar unos niveles plasmáticos entre 5 y 10 ng/ml. Se deben evitar los inhibidores de la calcineurina en los pacientes que tienen una enfermedad vascular o intersticial significativa o un filtrado glomerular inferior a 30 ml/min/1,73 m². [6].

Se recomienda no iniciar terapia inmunosupresora en los pacientes con proteinuria no nefrótica (grado 2B). Los pacientes con función renal preservada tienen un pronóstico relativamente bueno, mientras que aquéllos con una disfunción renal significativa pueden tener una enfermedad de largo tiempo de evolución o una G.E.F.S. secundaria [6].

Tratamiento de las recaídas: Si el paciente tiene una recaída del síndrome nefrótico después de una remisión completa o parcial con corticoides y no ha tenido efectos secundarios significativos a los mismos, se recomienda un segundo ciclo de prednisona (grado 2C). Si el paciente ha tenido toxicidad significativa por los corticoides o recaídas frecuentes, se recomienda el tratamiento con un inhibidor de la calcineurina asociado o no a dosis bajas de prednisona (grado 2C) [6].

Enfermedad corticorresistente o corticodependiente: Se recomienda el tratamiento con un inhibidor de la calcineurina, asociado o no a dosis bajas de corticoides (grado 2B). En los pacientes que no han respondido a los inhibidores de la calcineurina o han presentado toxicidad a los mismos, se recomienda el micofenolato mofetilo con o sin dosis bajas de corticoides (grado 2C) [6].

Además de los inmunosupresores, para todos los pacientes con G.E.F.S. se recomienda el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas del receptor de angiotensina II (grado 1B). Dichos fármacos son la principal terapéutica para los pacientes sin síndrome nefrótico, y pueden ser particularmente beneficiosos para los pacientes con síndrome nefrótico que no remiten pronto con el tratamiento inmunosupresor o que tienen una función renal disminuida [6].

4. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (G.M.)

4.1. EPIDEMIOLOGÍA

La nefropatía membranosa (N.M) está entre las causas más frecuentes de síndrome nefrótico entre los adultos no diabéticos, representando hasta la tercera parte de los diagnósticos por biopsia. El término glomerulonefritis membranosa hace referencia al cambio histológico primario que se detecta al microscopio óptico: el engrosamiento de la membrana basal glomerular con escasa o nula proliferación o infiltración celular. La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque también se ha asociado al virus de la hepatitis B, a enfermedades autoinmunes, tiroiditis, tumores y ciertos fármacos como penicilamina, captopril, oro y antiinflamatorios no esteroideos. La N.M. representa entre un 15 y un 33 % de las biopsias renales de síndrome nefrótico. Se da en todas las razas y en ambos sexos, pero la N.M. idiopática es más frecuente en los varones de raza blanca mayores de 40 años. Cuando aparece una N.M. en una mujer joven hay que sospechar un lupus. Se detecta con menor frecuencia en los niños, en los cuales se asocia habitualmente a la hepatitis B o, en ocasiones, a enfermedades autoinmunes o tiroideas [10, 11].

4.2. PATOGENIA

La nefropatía membranosa se caracteriza patológicamente por [10]:

- Engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular al microscopio óptico.
- Presencia de «spikes» con la tinción de plata.
- Depósito difuso granular de IgG y complemento C3 al microscopio de inmunofluorescencia, a lo largo de la membrana basal glomerular.
- Depósitos densos subepiteliales al microscopio electrónico, en la cara externa de la membrana basal glomerular.

Los «spikes» representan la expansión de la membrana basal glomerular por la formación de nueva matriz extracelular entre los depósitos. Esta expansión se produce a medida que los depósitos inmunes se separan de la superficie de los podocitos y se incorporan a la membrana basal glomerular, ya que los podocitos dañados inducen la formación de nueva matriz extracelular. La enfermedad se puede dividir en estadios de acuerdo al grado en el cual los depósitos inmunes subepiteliales son rodeados por la membrana basal glomerular. Esta división, sin embargo, no guarda relación directa con la gravedad de la proteinuria o la respuesta al tratamiento [10, 11].

Los depósitos inmunes se pueden formar «in situ» con el paso a través de la membrana basal glomerular de anticuerpos Ig G circulantes dirigidos frente a antígenos endógenos expresados en los pies de los podocitos, o bien frente a antígenos circulantes catiónicos que han atravesado la barrera de carga aniónica de la membrana basal glomerular. Los depósitos subepiteliales activan el complemento, con la formación del complejo de ataque de membrana C5b-9, que se inserta en la membrana plasmática podocitaria, dando lugar al daño podocitario mediado por el complemento. Esto conduce a la proteinuria por la pérdida de la integridad del diafragma en hendidura del podocito, y también a la expansión de la membrana basal glomerular por la hiperproducción de colágeno tipo IV y laminina por los podocitos dañados [10, 11].

Los anticuerpos frente al receptor tipo M de la fosfolipasa A2 (anti-PLA2R), un antígeno principal expresado en los podocitos, se han encontrado de manera específica en una alta proporción

de pacientes (aproximadamente un 70%) con nefropatía membranosa idiopática [12]. Los anticuerpos frente al dominio contenedor de 7A de la trombospodina tipo-1 (anti-THSD7A), otro antígeno podocitario, identifican una pequeña proporción de pacientes con nefropatía membranosa primaria (aproximadamente un 5%). Un reciente estudio ha identificado un factor de crecimiento neural epidérmico (NELL-1) como un novedoso antígeno que puede ser responsable de aproximadamente el 16% de los casos de nefropatía membranosa primaria PLA2R negativa [13].

4.3. ETIOLOGÍA

El 75 % de los casos son idiopáticos, aunque los hay asociados a una variedad de enfermedades incluyendo la hepatitis B, enfermedades autoinmunes (p.ej. lupus), tumores y ciertos fármacos como penicilamina, oro y antiinflamatorios no esteroideos. También puede verse en conjunción con otras enfermedades glomerulares como la nefropatía diabética y la glomerulonefritis con semilunas. Aproximadamente entre un 10 y un 20 % de los pacientes con nefropatía lúpica tienen nefropatía membranosa, llamada nefritis lúpica clase V. La exposición a una variedad de agentes que se usan para tratar la artritis reumatoide ha sido implicada en el desarrollo de N.M., incluyendo la penicilamina (7 % de incidencia), sales de oro parenterales (incidencia 1-3 %), antiinflamatorios no esteroideos, bucilamina y, posiblemente, agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF: etanercept; infliximab; adalimumab). Aunque la mayoría de los casos de síndrome nefrótico inducido por antiinflamatorios no esteroideos son por enfermedad de mínimos cambios, la nefropatía membranosa también puede aparecer [14].

La nefropatía membranosa asociada a la hepatitis B ocurre fundamentalmente en niños en las zonas endémicas. Muchos de estos niños son portadores asintomáticos sin historia de hepatitis activa. La infección por el virus de la hepatitis B representa, junto con el lupus, la única forma de N.M. que puede estar asociada con hipocomplementemia. Hasta un 5-20 % de los adultos con N.M., en especial los mayores de 65 años, desarrolla una neoplasia, más frecuentemente un

tumor sólido (sobre todo carcinoma de próstata, pulmón, mama, vejiga o del tracto gastrointestinal) y, con menos frecuencia, una neoplasia hematológica, tal como la leucemia linfocítica crónica. El riesgo de desarrollar tumores en estos pacientes varía entre 2 y 12 veces por encima de la población general. Un mecanismo propuesto para el desarrollo de la N.M. en estos casos es que el depósito de los antígenos tumorales en el glomérulo promueve el depósito de anticuerpos y la activación del complemento, lo que conduce al daño de las células epiteliales y de la membrana basal glomerular y origina la proteinuria [14].

4.4. CLÍNICA

La mayoría de los pacientes con N.M. se presentan con síndrome nefrótico (80 %), aunque algunos sólo tienen proteinuria asintomática. La creatinina sérica generalmente es normal o casi normal al inicio de la enfermedad. El desarrollo del síndrome nefrótico suele ser más gradual que en la E.M.C. y la G.E.F.S. La microhematuria está presente hasta en el 50 % de los casos, si bien los cilindros de células rojas son infrecuentes. Aproximadamente el 70 % de los pacientes con N.M. tienen una presión arterial normal y una tasa de filtración glomerular normal al diagnóstico. El fracaso renal agudo es infrecuente, y puede deberse a la hipovolemia por el tratamiento diurético intensivo o a la nefritis intersticial aguda inducida por diuréticos. La evolución natural de los pacientes con N.M. puede ser la remisión espontánea parcial o completa, o bien la remisión parcial o completa inducida por el tratamiento, o por el contrario un síndrome nefrótico persistente con o sin lenta progresión a la insuficiencia renal terminal. Los pacientes con proteinuria subnefrótica tienen un pronóstico benigno a largo plazo, mientras la proteinuria no alcance el rango nefrótico [14].

4.5. DIAGNÓSTICO

Tradicionalmente se necesitaba hacer siempre una biopsia renal para el diagnóstico de la N.M. Sin embargo, desde la identificación de los antígenos diana y la posibilidad de la determinación serológica de los anticuerpos anti-PLA2R, muchos especialistas prefieren comenzar con

el diagnóstico serológico de los anticuerpos anti-PLA2R, especialmente si existen contraindicaciones relativas para realizar la biopsia renal. Existe cada vez más consenso en que podría evitarse la biopsia renal en pacientes con anticuerpos anti-PLA2R positivos, función renal normal y ausencia de evidencia de causas secundarias de nefropatía membranosa. En los casos que cursen con anticuerpos anti-PLA2R negativos, insuficiencia renal de inicio o con sospecha de enfermedad secundaria, se debe hacer siempre la biopsia renal salvo contraindicación absoluta [14].

La determinación periódica de los títulos de anticuerpos anti-PLA2R resulta de utilidad tanto para el diagnóstico como para la monitorización de la actividad inmunológica de la enfermedad cuando se van a tomar decisiones terapéuticas [14].

Además, se recomiendan los siguientes análisis serológicos para identificar una posible causa secundaria [14]:

- Anticuerpos antinucleares (A.N.A.): un título elevado de los mismos sugiere una nefropatía lúpica membranosa, particularmente si asocia hipocomplementemia.
- Niveles de complemento (C3; C4): el complemento es normal en la N.M. idiopática, pero puede estar disminuido en la N.M. asociada al lupus o la hepatitis B.
- Serologías de hepatitis B y C.

Los estudios de despistaje de tumores son razonables cuando los anticuerpos anti-PLA2R son negativos, si la edad del paciente es la adecuada para el examen de rutina y éste no se ha hecho antes, o si hay algún signo de alarma (anemia inexplicada, pérdida de peso, etc.). En la mayoría de los casos el tumor ya ha sido diagnosticado o es clínicamente aparente al comienzo de la proteinuria. Rara vez el diagnóstico de la nefropatía membranosa precede al del tumor [14].

4.6. TRATAMIENTO

Los más importantes predictores de riesgo para un deterioro progresivo de la función renal son la proteinuria grave persistente durante al menos tres meses, un filtrado glomerular disminuido al diagnóstico y un descenso del filtrado glomerular a lo largo del período inicial de valoración de la proteinuria [14].

Todos los pacientes con N.M. idiopática deben recibir tratamiento con fármacos no inmunosupresores. Para los pacientes con proteinuria persistente, se debe inhibir la angiotensina con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (I.E.C.A.) o con un antagonista del receptor de angiotensina II (A.R.A. II) (evidencia grado 1 B). El objetivo es lograr una proteinuria inferior a 1 gr/día. Si no se puede lograr esta meta, se debe conseguir al menos una remisión parcial, definida como una proteinuria inferior a 3,5 gr/día o un 50 % o más de descenso de la proteinuria respecto al valor máximo alcanzado [14].

Bajo riesgo de progresión: Definido por proteinuria inferior a 4 gr/día y un filtrado glomerular normal durante un período de seguimiento de seis meses. En los casos con anticuerpos anti-PLA2R positivos, los títulos deben ser persistentemente bajos (< 50 RU/ml por Elisa) a lo largo del período de seguimiento. Se recomienda el tratamiento con fármacos no inmunosupresores y la observación continuada, antes que administrar los inmunosupresores (grado 1B). Estos pacientes suelen tener un buen pronóstico a largo plazo, y con frecuencia experimentan una remisión espontánea parcial o completa [14].

Moderado riesgo de progresión: Proteinuria entre 4 y 8 gr/día que persiste durante más de seis meses, y filtrado glomerular normal o casi normal durante doce meses. En los casos con anticuerpos anti-PLA2R positivos, los títulos deben permanecer estables, inferiores a 150 RU/ml por Elisa, a lo largo del período de seguimiento. Se recomienda la terapia inmunosupresora antes que la actitud expectante (grado 2C). Sólo se recomienda evitar los inmunosupresores en el caso de que se constate un descenso progresivo de la proteinuria a lo largo del período de observación. En los pacientes que requieren inmunosupresión, se recomienda como tratamiento de elección el Rituximab antes que los corticoides con fármacos citotóxicos o que los inhibidores de la calcineurina (grado 2C). Si el Rituximab no está disponible, son alternativas razonables tanto la terapia de combinación de corticoides con un agente citotóxico como la monoterapia con un inhibidor de la calcineurina. Como agente citotóxico se prefiere la ciclofosfamida al clorambucilo por su menor tasa de efectos adversos. Como

anticalcineurínico se pueden usar la ciclosporina o el tacrólimus; con el tacrólimus se evitan los efectos secundarios de la ciclosporina, como el hirsutismo y la hipertrofia gingival. Se considera que no ha habido respuesta al tratamiento si no se objetiva un descenso de un 30-50 % en la proteinuria respecto a los niveles pico, después de cuatro a seis meses de tratamiento. En estos casos, se recomienda el tratamiento con el fármaco alternativo (grado 2C) [14].

Alto riesgo de progresión: Proteinuria superior a 8 gr/día durante más de tres meses y/o disminución del filtrado glomerular, o bien descenso del filtrado glomerular a lo largo de tres meses de observación. En los casos con anticuerpos anti-PLA2R positivos, los títulos deben ser persistentemente altos, superiores a 150 RU/ml por Elisa, a lo largo del período de seguimiento. Se recomienda el tratamiento inmunosupresor antes que la actitud expectante (grado 1B). En los pacientes con función renal estable, se recomienda el tratamiento con Rituximab antes que con fármacos citotóxicos u otros tratamientos (grado 2C). Los inhibidores de la calcineurina son una alternativa razonable al Rituximab en los casos con anticuerpos anti-PLA2R negativos (< 14 RU/ml por Elisa). En aquellos pacientes que tengan insuficiencia renal de inicio o presenten deterioro progresivo de la función renal, se recomienda el tratamiento combinado de corticoides y un agente citotóxico (ciclofosfamida preferiblemente) antes que Rituximab u otros tratamientos (grado 2C). Si en este grupo de pacientes se desea evitar la toxicidad asociada a la ciclofosfamida, el Rituximab es una alternativa razonable [14].

En los pacientes con nefropatía membranosa primaria asociada a anticuerpos anti-PLA2R positivos, la medición seriada de los niveles de anticuerpos puede resultar útil para monitorizar la actividad inmunológica de la enfermedad y guiar las decisiones terapéuticas [14].

Recaídas: se define recaída o recidiva como el aumento de la proteinuria por encima de 3,5 gr/día después de una respuesta inicial completa o parcial al tratamiento inmunosupresor. Ocurren en un 25-30 % de los pacientes tratados con ciclofosfamida y en un mayor porcentaje de los tratados con inhibidores de la calcineurina. La elección del tratamiento de la recidiva depende del régimen inmunosupresor empleado inicialmente.

En los pacientes tratados en un principio con ciclofosfamida y corticoides, dada la toxicidad asociada al agente citotóxico, se recomienda tratar la recidiva bien con Rituximab o con un inhibidor de la calcineurina. En los pacientes que fueron inicialmente tratados con Rituximab o un inhibidor de la calcineurina y que mantienen una función renal estable, se recomienda repetir la misma pauta inmunosupresora inicial; en aquellos que presentan deterioro de la función renal, se prefiere tratar la recidiva con ciclofosfamida y corticoides [14].

Pacientes resistentes a todos los tratamientos de primera línea (Rituximab; ciclofosfamida cíclica + corticoides; inhibidores de la calcineurina): en los casos con anticuerpos anti-PLA2R positivos, la persistencia de dichos anticuerpos a pesar del tratamiento inmunosupresor también es indicativa de enfermedad resistente. Se desconoce el manejo óptimo de estos pacientes, si bien el micofenolato mofetilo (MMF) y la hormona corticotropa natural (ACTH) podrían ser opciones terapéuticas razonables, aunque no hay datos de alta calidad que hayan demostrado su eficacia hasta la fecha [14].

4.7. PRONÓSTICO DE LOS CASOS NO TRATADOS

Un 5-30 % alcanza la remisión completa espontánea y un 25-40 % la remisión parcial espontánea a los cinco años de evolución. El porcentaje de evolución a la insuficiencia renal crónica terminal de los pacientes que desarrollan síndrome nefrótico es del 14 % a los cinco años, del 35 % a los diez años y del 41 % a los quince años [14].

5. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA O MESANGIOCAPILAR (GN.MP.)

En los pacientes con enfermedad activa, el sedimento urinario revela hematuria, típicamente con hematías dismórficos y, ocasionalmente, con cilindros hemáticos. Hay un grado variable de proteinuria, y la creatinina sérica puede estar normal o elevada. Puede desarrollarse un síndrome nefrótico y la hipocomplementemia es un hallazgo frecuente. Existen dos grandes tipos de GN.MP., que se basan en los hallazgos al

microscopio de inmunofluorescencia: GN.MP. mediada por inmunocomplejos y GN. M.P. mediada por complemento. En la forma mediada por inmunocomplejos, el complemento se activa por la vía clásica y típicamente se manifiesta por un C3 normal o levemente descendido, y por un C4 bajo. En la forma mediada por complemento, habitualmente hay niveles bajos de C3 y normales de C4, debido a la activación de la vía alternativa del complemento [13].

5.1. ETIOPATOGENIA

La GN.MP., también conocida como glomerulonefritis mesangiocapilar, es un patrón de daño glomerular caracterizado al microscopio óptico por hiper celularidad mesangial, proliferación endocapilar y formación de un doble contorno a lo largo de las paredes capilares glomerulares. Los términos «membranoproliferativa» y «mesangiocapilar» derivan de los dos cambios histológicos característicos de la enfermedad: el engrosamiento de la membrana basal glomerular debido al depósito de inmunocomplejos y factores del complemento, y el incremento de la celularidad mesangial y endocapilar. En la patogenia de la enfermedad se han descrito dos mecanismos primarios [13]:

- a) Depósito de inmunocomplejos que conduce a la activación del complemento: origina la GN.MP. mediada por inmunocomplejos.
- b) Disregulación y activación persistente de la vía alternativa del complemento: origina la GN.MP. mediada por el complemento.

Tradicionalmente, la GN.MP. ha sido clasificada como GN.MP. tipo I, tipo II y tipo III en base a los hallazgos de la microscopía electrónica. Sin embargo, hoy en día se considera más útil la clasificación basada en los procesos patogénicos que acabamos de exponer (GN.MP. mediada por inmunocomplejos y GN.MP. mediada por complemento), cuya distinción se hace gracias al microscopio de inmunofluorescencia. La GN.MP. mediada por inmunocomplejos se caracteriza por la tinción tanto de inmunoglobulinas como de complemento al microscopio de inmunofluorescencia, mientras que la GN.MP. mediada por complemento es positiva para la tinción del complemento, pero negativa para la de inmunoglobulinas [13].

5.2. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS

Resulta de una antigenemia crónica y/o de inmunocomplejos circulantes y puede verse en infecciones crónicas (virus de la hepatitis B y C), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren y artritis reumatoide) y gammapatías monoclonales. Se puede encontrar una causa subyacente en la mayoría de los casos. La GN.MP. que resulta de la infección por el virus de la hepatitis C muestra típicamente depósitos granulares de Ig. M, C3 y ambas cadenas ligeras kappa y lambda. El depósito de Ig. G puede o no estar presente, y C1q es típicamente negativo. La GN.MP. que resulta de la gammapatía monoclonal se caracteriza por el depósito de cadenas ligeras kappa o lambda monoclonales, pero no ambas. La GN.MP. asociada al depósito de cadenas pesadas puede mostrar el depósito de inmunoglobulinas (isotipos de cadena pesada) en ausencia de cualquier cadena ligera. La GN.M.P. que resulta de enfermedades autoinmunes se caracteriza típicamente por el patrón completo de depósito de inmunoglobulinas, incluyendo Ig. G, Ig. M, Ig. A, C1q, C3 y cadenas ligeras kappa y lambda. El microscopio electrónico típicamente demuestra depósitos mesangiales y subendoteliales. Sin embargo, el microscopio electrónico exclusivamente no diferencia entre la GN.MP. mediada por inmunocomplejos y la GN.MP. mediada por el complemento [15].

5.3. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA MEDIADA POR EL COMPLEMENTO

Es menos frecuente que la mediada por inmunocomplejos, y resulta del mal funcionamiento y de la activación persistente de la vía alternativa del complemento. Se debe al depósito de los productos del complemento a lo largo de las paredes capilares y en el mesangio. En su origen hay que buscar mutaciones en los genes de los factores del complemento o autoanticuerpos frente a proteínas reguladoras del complemento (ej. factor H; factor I; factor nefrítico C3-C3NeF). El microscopio de inmunofluorescencia demuestra una tinción de C3 brillante, sin tinción de inmunoglobulinas, en el mesangio y a lo largo de las paredes capilares. Puede ser subclasificada,

en base a los rasgos ultraestructurales observados al microscopio electrónico, en enfermedad por depósitos densos y glomerulonefritis C3. La hipocomplementemia es un hallazgo característico de la mayoría de los pacientes con GN.MP. Sin embargo, una concentración normal de C3 no excluye la GN.MP. mediada por el complemento [15].

Enfermedad por depósitos densos: También llamada GN.MP. tipo II. Afecta tanto a niños como a adultos jóvenes, y también se asocia a gammapatías monoclonales en los adultos de más edad. El microscopio de inmunofluorescencia demuestra los depósitos de C3. El microscopio electrónico es necesario para establecer el diagnóstico, y muestra la característica forma de salchicha ondulada de la membrana basal glomerular con depósitos densamente osmófilos a lo largo de la misma y a nivel del mesangio [15].

Glomerulonefritis C3: También llamada glomerulonefritis con depósitos aislados de C3. Causada por una excesiva activación de la vía alternativa del complemento, debida en la mayoría de los pacientes a mutaciones en las proteínas reguladoras del complemento o a anticuerpos frente a las mismas. También hay casos descritos asociados a gammapatías monoclonales. El microscopio de inmunofluorescencia muestra depósitos extensos de C3 a lo largo de las paredes capilares y en el mesangio, sin depósitos de inmunoglobulinas. El microscopio electrónico demuestra depósitos similares a los de la GN.MP. mediada por inmunocomplejos, pero sin mostrar los típicos depósitos mesangiales e intramembranosos con forma de salchicha que se ven en la enfermedad por depósitos densos. Los pacientes con glomerulonefritis C3 se presentan típicamente con proteinuria, que puede asociarse a síndrome nefrótico, hematuria y grados variables de hipertensión arterial e insuficiencia renal. Los niveles de C3 están habitualmente bajos, mientras que los de C4 son normales. Algunos pacientes tienen un autoanticuerpo estabilizador de la convertasa de C3 llamado factor nefrítico C3 (C3nef), que también se ve en la enfermedad de depósitos densos. Unos niveles normales de C3 no excluyen la glomerulonefritis C3. Puede haber progresión a la insuficiencia renal terminal, y puede recidivar tras el trasplante renal [15].

5.4. CLASIFICACIÓN BASADA EN LA MICROSCOPIA ELECTRÓNICA

La GN.MP. era clasificada inicialmente en los tipos I, II y III en base a los hallazgos de la microscopía electrónica de la siguiente manera [15]:

- a) GN.MP. tipo I: Se caracteriza por la presencia de discretos depósitos inmunes en el mesangio y en el espacio subendotelial, que traducen el depósito de los inmunocomplejos circulantes.
- b) GN.MP. tipo II: También conocida como enfermedad por depósitos densos, viene definida por la presencia de depósitos continuos, densos, a modo de cinta, a lo largo de las membranas basales glomerulares, los túbulos y la cápsula de Bowman.
- c) GN.MP. tipo III: Se caracteriza por la presencia de depósitos tanto subendoteliales como subepiteliales.

Sin embargo, esta clasificación tiene importantes limitaciones, y hoy en día se prefiere la clasificación basada en la microscopía de inmunofluorescencia [15].

5.5. TRATAMIENTO

Depende de la causa subyacente, ya que la mayoría de los pacientes tiene o una enfermedad de inmunocomplejos circulantes o una anomalía de la vía alternativa del complemento. Los datos de peor pronóstico al diagnóstico son la presencia de síndrome nefrótico, insuficiencia renal, hipertensión arterial y el hallazgo de semilunas en la biopsia renal [15].

En caso de conocerse la causa, se debe hacer un tratamiento apropiado de la enfermedad subyacente. Una vez excluidas las causas secundarias, el tratamiento de la GN.MP. mediada por inmunocomplejos idiopática, viene determinado por la gravedad de la disfunción renal [15].

Pacientes con proteinuria no nefrótica, función renal normal y presión arterial normal: Se recomienda el tratamiento conservador con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista del receptor de angiotensina II (evidencia grado 1B) [15].

Pacientes con síndrome nefrótico y función renal normal: Se recomienda administrar prednisona asociada a la inhibición de la angiotensina (grado 2C). La dosis de prednisona es de 1 mg/

Kg/día (máximo 60-80 mg/día), durante 12 a 16 semanas. Si el paciente responde, la prednisona se reduce a días alternos a lo largo de 6 a 8 meses. Si hay menos de un 30 % de reducción de la proteinuria después de 12-16 semanas, se recomienda la disminución de la dosis hasta la suspensión (grado 2C). Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrólimus) son una alternativa en los pacientes que no responden o no toleran los glucocorticoides [15].

Pacientes con insuficiencia renal, con o sin síndrome nefrótico y/o hipertensión arterial, y sin la presencia de semilunas: Se recomienda la terapia inicial con prednisona (grado 2C), a una dosis de 1 mg/Kg/día (máximo 60-80 mg/día). Si no hay respuesta o se objetiva un empeoramiento de la creatinina sérica o de la proteinuria, se recomienda administrar ciclofosfamida (grado 2C), a una dosis de 2 mg/Kg/día, reducida a 1,5 mg/Kg/día en los pacientes con una creatinina sérica mayor de 2,5 mg/dl o mayores de 60 años, durante un período de 3 a 6 meses. El rituximab puede usarse en los pacientes que no responden a la ciclofosfamida o en aquéllos en los que se desea evitar la toxicidad de esta, aunque la evidencia es limitada [15].

Pacientes con rápido deterioro de la función renal, con o sin la presencia de semilunas: Se recomienda la asociación de glucocorticoides y ciclofosfamida (grado 1B) [15].

6. ENFERMEDAD POR DEPÓSITOS DENSOS (E.D.D.) Y GLOMERULONEFRITIS C3 (GN.C3)

Se trata de enfermedades glomerulares poco frecuentes que afectan tanto a niños como a adultos. Ambas resultan de la activación excesiva de la vía alternativa del complemento a través de varias anormalidades potenciales en las moléculas reguladoras, incluyendo la ausencia o disminución del factor H o la presencia del factor nefrítico C3Nef. La E.D.D. se caracteriza por el depósito de un material altamente electrodensos de apariencia lineal en la membrana basal glomerular sin evidencia de formación de inmunocomplejos. La GN.C3 presenta depósitos aislados de C3 al microscopio de inmunofluorescencia, y el microscopio electrónico revela, a diferencia

de los depósitos densos intramembranosos de la E.D.D., depósitos subendoteliales y mesangiales de menor intensidad y, en ocasiones, también depósitos subepiteliales. La clínica consiste en grados variables de proteinuria y hematuria, que pueden presentarse aisladas o como parte de un síndrome nefrítico agudo o de un síndrome nefrítico. El diagnóstico se apoya en la microscopía electrónica, y hay que hacer el diagnóstico diferencial con la glomerulonefritis postinfecciosa. En los pacientes adultos también hay que descartar una gammopatía monoclonal subyacente. Se deben medir los niveles séricos de las proteínas del complemento: C3, C4, CH50, AH50, C3Nef y factor H. Si el factor H está disminuido, el paciente y sus familiares deben someterse a un análisis de mutaciones genéticas en el factor H y sus genes relacionados y en el gen del factor C3 [15].

En cuanto al tratamiento, siempre hay que perseguir un adecuado control de la presión arterial y de la proteinuria con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o con antagonistas del receptor de angiotensina II (evidencia grado 1A). Si la afectación de la enfermedad es leve y cursa con hematuria, proteinuria inferior a 1,5 gr/día y función renal normal, no se recomienda añadir tratamiento inmunosupresor al IECA o al ARA-II. En los pacientes con proteinuria superior a 1,5 gr/día o función renal alterada (pero no enfermedad rápidamente progresiva) y que no presentan una mutación genética que ocasione deficiencia del factor H, se recomienda micofenolato mofetilo (MMF) junto con glucocorticoides orales (grado 2C). Si en estos pacientes no mejoran la proteinuria ni la función renal tras seis meses de tratamiento, se recomienda suspender el MMF y tratar con eculizumab (grado 2C). En los pacientes que cursen con glomerulonefritis rápidamente progresiva (rápido deterioro de la función renal y presencia de semilunas en la biopsia renal), se recomienda el tratamiento con corticoides intravenosos y después orales, en combinación con ciclofosfamida o MMF (grado 2C); algunos expertos también tratarían estos casos con recambios plasmáticos o eculizumab además del tratamiento inmunosupresor. En los pacientes en los que se hayan identificado defectos genéticos en el factor H que dan lugar a niveles séricos bajos del mismo, independientemente

del nivel de proteinuria y de la función renal, se recomiendan las infusiones periódicas de plasma fresco congelado para reemplazar la proteína deficiente o mutante, antes que el tratamiento con inmunosupresores (grado 2C). Por último, en aquellos pacientes en los que se demuestre la existencia de una gammopatía monoclonal subyacente a la enfermedad glomerular, se debería buscar una patología tumoral asociada (como el mieloma múltiple) así como afectación de órgano diana [15].

El pronóstico de la E.D.D. es malo, con desarrollo de insuficiencia renal crónica terminal en la mayoría de los pacientes. El pronóstico de la GNC3 es variable, pero generalmente mejor que el de la E.D.D. Las remisiones completas espontáneas o asociadas al tratamiento son infrecuentes, aunque algunos pacientes tienen función renal preservada y proteinuria persistente durante muchos años [15].

ANEXO ABREVIATURAS

ACTH: hormona corticotropa natural
 ANA: Anticuerpos antinucleares
 anti-PLA2R: anticuerpos frente al receptor tipo M de la fosfolipasa A2
 anti-THSD7A: anticuerpos frente al dominio contenedor de 7A de la trombospondina tipo-1
 APOL1: gen de la apolipoproteína L1
 ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II
 C3Nef: factor nefrítico C3
 COL4: genes del colágeno tipo IV
 COX-2: ciclooxigenasa-2
 E.D.D: Enfermedad por Depósitos Densos
 EMC: Enfermedad de mínimos cambios
 G.M: Glomerulonefritis membranosa
 GEFS: Glomeruloesclerosis focal y segmentaria
 GN.C3: Glomerulonefritis C3
 GNMP: glomerulonefritis membranoproliferativa.
 IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
 IFN2: proteínas reguladoras de actina
 IgA: Inmunoglobulina A
 IgG: inmunoglobulina G
 IgM: inmunoglobulina M
 Il-13: interleuquina 13
 MMF: micofenolato mofetilo
 N.M: nefropatía membranosa
 NELL-1: factor de crecimiento neural epidérmico
 NPHS1: nefrina

NPHS2: podocina
 suPAR: receptor del activador del plasminógeno uro-
 kinasa soluble
 TNF: factor de necrosis tumoral

BIBLIOGRAFÍA

1. Humphreys, M.H., *Mechanisms and management of nephrotic edema*. *Kidney Int*, 1994. **45**(1): p. 266-81.
2. *Nephrotic syndrome in children: prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children*. *Kidney Int*, 1978. **13**(2): p. 159-65.
3. Niaudet, P. and A. Meyrier, *Minimal change disease: clinical features and diagnosis*, in *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. 2016, Oxford University Press, Oxford, UK.
4. Waldman, M., et al., *Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. **2**(3): p. 445-53.
5. Nakayama, M., et al., *Steroid responsiveness and frequency of relapse in adult-onset minimal change nephrotic syndrome*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **39**(3): p. 503-12.
6. D'Agati, V.D., et al., *Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal*. *Am J Kidney Dis*, 2004. **43**(2): p. 368-82.
7. Thomas, D.B., et al., *Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants*. *Kidney Int*, 2006. **69**(5): p. 920-6.
8. Praga, M., et al., *Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration*. *Am J Kidney Dis*, 1999. **33**(1): p. 52-8.
9. Kopp, J.B., et al., *APOL1 genetic variants in focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*, 2011. **22**(11): p. 2129-37.
10. Fulladosa, X., et al., *Glomerulonefritis membranosa*. *Nefrologia*, 2007. **27**(Supl 2): p. 70-86.
11. Fernández, M., C. Torres, and J. Ramos, *Glomerulonefritis crónicas*. Programa de Formación Médica Continuada Acreditado., 2019. **12**(80): p. 4725-34.
12. Hofstra, J.M., et al., *Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*, 2012. **23**(10): p. 1735-43.
13. Sethi, S., et al., *Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy*. *Kidney Int*, 2020. **97**(1): p. 163-174.
14. Wasserstein, A.G., *Membranous glomerulonephritis*. *J Am Soc Nephrol*, 1997. **8**(4): p. 664-74.
15. Smith, R.J., et al., *New approaches to the treatment of dense deposit disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2007. **18**(9): p. 2447-56.

CAPÍTULO 05

**GLOMERULONEFRITIS QUE CURSAN
CON SÍNDROME NEFRÍTICO.
GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVAS.
GLOMERULONEFRITIS QUE CURSAN
CON ALTERACIONES URINARIAS PERMANENTES**

Dra. D^a. TAMARA GARCÍA GARRIDO
Médico Adjunto Especialista en Nefrología
Hospital Virgen del Puerto. Plasencia. Cáceres

1. GLOMERULONEFRITIS QUE CURSAN
CON SÍNDROME NEFRÍTICO

En el síndrome nefrítico se produce inflamación glomerular que se manifiesta habitualmente como hematuria (hematíes dismórficos y/o cilindros), grado variable de proteinuria (1-2 gramos/día), reducción del filtrado glomerular, oliguria, edema en párpados y extremidades inferiores y, frecuentemente HTA. En algunos casos puede producirse insuficiencia cardíaca. Este cuadro de presentación es, en general, agudo. Las entidades que se presentan como síndrome nefrítico son principalmente [1]:

- a. Glomerulonefritis (GN) aguda postinfecciosa.
- b. Nefropatía IgA.
- c. Nefropatía mesangial proliferativa.
- d. Glomerulonefritis rápidamente progresivas.

Para llegar al diagnóstico es muy importante realizar una anamnesis detallada, buscando antecedentes familiares, existencia de clínica sistémica, infecciones recientes o el empleo de fármacos. En la exploración física se valorará la presencia de edema, hipertensión arterial o datos de insuficiencia cardíaca. También es de gran ayuda tener en cuenta la edad de presentación más típica de cada una de las citadas entidades (Tabla 1) [1].

Edad	Etiología
< 15 años	Glomerulonefritis aguda postinfecciosa Glomerulonefritis mesangial por IgA Nefritis hereditarias Púrpura de Schönlein-Henoch Nefropatía lúpica
15-40 años	Nefropatía IgA Enfermedad de la membrana basal delgada Nefropatía lúpica Nefritis hereditarias Nefropatía mesangial proliferativa Glomerulonefritis rápidamente progresiva Glomerulonefritis aguda postinfecciosa
>40 años	Nefropatía IgA Glomerulonefritis rápidamente progresiva Vasculitis Glomerulonefritis aguda postinfecciosa

Tabla 1. Etiología más frecuente del síndrome nefrítico según edad de presentación. (Fuente: elaboración personal, adaptado de [1]).

A continuación, se describen las características principales de cada una de ellas, así como su forma de presentación, diagnóstico, pronóstico y epidemiología:

1.1. GLOMERULONEFRITIS AGUDA POSTINFECCIOSA

Definición

En la GN postinfecciosa se produce un daño glomerular secundario a la respuesta inmunológica que se desencadena frente a una infección extrarrenal. La entidad más característica es la glomerulonefritis postestreptocócica que con frecuencia se pone de manifiesto días o semanas después de una infección por *Streptococo*. Infecciones por bacterias diferentes al *Streptococo*, virus, hongos y parásitos también pueden desencadenar glomerulopatías mediadas por el sistema inmunológico [2].

Epidemiología

Si bien en nuestro entorno era considerada clásicamente como el síndrome glomerulonefrítico de los niños, en los países desarrollados ha cambiado mucho en las últimas décadas debido al tratamiento antibiótico precoz y al predominio de infecciones no estreptocócicas, siendo principalmente una enfermedad de adultos con factores

de riesgo concomitantes como la DM, neoplasias, alcoholismo, SIDA o ADVP [2]. Se presenta mayoritariamente en varones de raza blanca alrededor de la quinta década de la vida. Las fuentes más comunes de infección son infecciones del tracto respiratorio superior, piel, neumonías y endocarditis. Otros focos menos frecuentes son la osteomielitis, infecciones del tracto urinario, abscesos e infecciones del shunt ventrículo-peritoneal. Por el contrario, en los países en vías de desarrollo predomina sobre todo la afectación en niños o adultos jóvenes tras una infección faríngea o cutánea. Esto es debido a que la infección por *Streptococo* confiere inmunidad a largo plazo y se reduce significativamente la incidencia de GNPS en mayores de quince años [3].

Presentación clínica

Es típica la presentación tras una latencia de entre una y cuatro semanas desde la infección. Las infecciones cutáneas cursan habitualmente con una latencia mayor que las faríngeas. Sólo las cepas nefritógenas del *Streptococo A* asocian una respuesta inmunológica que causa GN. En general, el 15% de los pacientes infectados por dicha cepa desarrollan glomerulonefritis [3].

Aunque la forma de presentación frecuente es como síndrome nefrítico agudo, también se puede presentar como hematuria y proteinuria asintomáticas y en un 5% de los casos se puede presentar

como GN rápidamente progresiva. La proteinuria es habitualmente moderada, pero en un 5-10 % de los casos puede ser en rango nefrótico. La hematuria puede ser macro o microscópica con cilindros hemáticos en el sedimento urinario. Algunos pacientes presentan oliguria que se resolverá aproximadamente en una semana. La hematuria microscópica y la proteinuria pueden persistir durante varios meses después de la presentación aguda [3].

Diagnóstico

Para el diagnóstico de GN postestreptocócica es importante documentar una infección previa por *Streptococo* realizando una anamnesis y una exploración física detalladas, así como objetivar la afectación renal. Si la infección es subclínica la presencia de títulos elevados de ASLO y los anticuerpos anti DNAasa B puede orientar el diagnóstico. Los niveles elevados de ASLO son más frecuentes en infecciones faríngeas mientras que los Ac anti-DNAasa B lo son en las infecciones cutáneas. Los ASLO son marcadores de infección, tanto presente como pasada, y no implican ni predicen la presencia de infección por una cepa nefritógena ni el diagnóstico de una glomerulonefritis postestreptocócica [3].

La hipocomplementemia está presente en casi todas las glomerulonefritis postestreptocócicas activas y también tiene utilidad diagnóstica. Predomina la activación de la vía alternativa del complemento con niveles descendidos de C3, aunque los niveles de C4 también pueden ser bajos. Los niveles de complemento mejoran en la fase de recuperación de la enfermedad y alcanzan niveles basales a las seis semanas del inicio de la enfermedad glomerular [3].

Histopatología

Los pacientes con una presentación clásica y, sobre todo, los niños, no se someten a una biopsia renal. Serían indicación de esta [4]:

- a. Presentación atípica.
- b. Glomerulonefritis rápidamente progresiva.
- c. Hematuria macroscópica persistente.
- d. HTA o síndrome nefrítico.
- e. Manifestaciones extrarrenales.
- f. Latencia corta.
- g. Hipocomplementemia mayor de seis semanas.
- h. Pacientes menores de dos años.

En la microscopía óptica es típica la presencia de hiper celularidad glomerular difusa y global.

En las fases precoces predomina el infiltrado por neutrófilos y la proporción de linfocitos y monocitos se incrementará a medida que lo haga la celularidad mesangial y endocapilar. La membrana basal presenta un grosor normal y no muestra duplicidad. La necrosis fibrinoide y las semilunas son infrecuentes, pero se detectarán si la presentación clínica es rápidamente progresiva. Son característicos los depósitos subepiteliales conocidos como «jorobas o humps». El grado de necrosis tubular aguda varía en función de la forma de presentación. El edema intersticial y la inflamación son generalmente moderados. El infiltrado inflamatorio crónico no es característico de la GNPS al igual que ocurre con la arteritis [3].

En IF se detectan depósitos granulares a nivel mesangial y en la pared capilar con predominio de C3. También se ven con frecuencia depósitos débiles de IgG, en algunos casos de IgM y más raramente IgA. La microscopía electrónica muestra depósito mesangial y los característicos depósitos subepiteliales o «humps» [3].

Los depósitos subendoteliales aparecen de forma precoz y tienden a desaparecer a las seis semanas. La fase de recuperación muestra depósitos mesangiales y depósitos subepiteliales aislados. No existe correlación entre el grado de hematuria y proteinuria y la gravedad de los cambios glomerulares [3].

Patogenia

La gran mayoría de las glomerulonefritis postestreptocócicas se derivan de infecciones por *Streptococo A*, aunque también se han descrito casos por *Streptococo C* [1].

Es muy importante el papel que desempeñan los inmunocomplejos que se forman y se depositan a nivel del glomérulo ya que activan las diferentes cascadas del complemento y la coagulación produciendo el daño glomerular. De cualquier forma, no todas las infecciones estreptocócicas van a producir daño glomerular a pesar de la formación de inmunocomplejos, así como tampoco existe correlación entre el número de inmunocomplejos formados y la gravedad del daño. Por tanto, existen otros factores que determinan la predisposición y la gravedad de la enfermedad glomerular que tiene cada paciente [1].

El antígeno nefritógeno es un catión que tiene tendencia a atravesar la membrana basal glomerular que tiene carga negativa dirigiéndose

hacia el subepitelio. Este depósito de antígenos se produce probablemente en las etapas precoces de la enfermedad y se sigue de la unión de antígeno y anticuerpo a dicho nivel [4].

Se han detectado a lo largo de los años diferentes proteínas nefritógenas involucradas en el desarrollo de la afectación renal en función de la situación geográfica de cada grupo de pacientes: NAP1r (*nephritis-associated plasmin receptor*) y SPEB (*streptococcal pyrogenic exotoxin B*), de Japón y Latinoamérica, Estados Unidos y Europa respectivamente. La NAP1r se aísla tanto de los *Streptococo A* como *C* y se detecta en las biopsias renales en las células mesangiales, endoteliales y neutrófilos. La proteína SPEB se secreta como exotoxinas por el *Streptococo A* y se localiza a nivel del glomérulo y junto con depósitos de C3 en las jorobas subepiteliales. Los títulos elevados de SPEB se detectan en la mayoría de los pacientes y se correlacionan con la afectación renal mejor que los ASLO o los anticuerpos anti-DNAasa B. Es posible que existan otros antígenos con características nefritógenas que aún no se hayan descubierto [4].

Tanto NAP1r como SPEB activan la vía alterna del complemento lo que se traduce en un descenso del complemento plasmático. Los antígenos nefritógenos pueden inducir inflamación glomerular y producción local de anticuerpos. La activación del plasminógeno por los diferentes antígenos estreptocócicos provoca la degradación de la matriz mesangial y la membrana basal glomerular por las colagenasas y las metaloproteinasas [4].

Tratamiento

La glomerulonefritis postestreptocócica es generalmente una enfermedad autolimitada, sobre todo en niños. El tratamiento es principalmente de soporte y estará encaminado al adecuado manejo del volumen y al control de la presión arterial. En algunos casos con uremia grave, hiperpotasemia o insuficiencia cardíaca refractaria puede estar indicado el tratamiento renal sustitutivo mediante hemodiálisis, aunque esta presentación no es frecuente [1, 4].

Es importante el tratamiento antibiótico frente a la infección estreptocócica activa que en algunas ocasiones puede ser subclínica. El tratamiento inmunosupresor puede ser beneficioso

en el caso de una presentación rápidamente progresiva o que curse con síndrome nefrótico en el adulto. El tratamiento profiláctico con antibióticos durante epidemias o cuando se sospeche una infección faríngea o cutánea puede prevenir la GNPS [1, 4].

Pronóstico

La mayoría de los niños y adultos jóvenes presentan un pronóstico excelente con normalización de la función renal en más del 90% de los casos. La situación en los adultos es algo diferente, con una normalización de la función renal entre un 50 y 70 % de los casos. Factores que empeoran el pronóstico son: la edad, la presentación como síndrome nefrótico, el fracaso renal agudo, bajo peso al nacer, presencia de semilunas en la anatomía patológica y la presencia de enfermedades concomitantes. Algunos pacientes presentan proteinuria en rango no nefrótico o hematuria microscópica varios años tras la presentación de la enfermedad. La evolución a insuficiencia renal terminal es infrecuente. Es importante el seguimiento de los pacientes que han presentado una GNPS incluso después de la recuperación del evento agudo ya que algunos pueden presentar alteraciones moderadas del sedimento urinario o hipertensión arterial [4].

Glomerulonefritis postestreptocócica con dominancia de IgA

Una variante morfológica que se encuentra en aumento es la GNPS con dominancia de IgA que ocurre típicamente en relación con una infección por *Staphilococo*. Se presenta sobre todo en adultos y en diabéticos. Es frecuente la presencia de fracaso renal grave, proteinuria y hematuria. La hipocomplementemia está presente en la mayoría de los pacientes [5].

Histológicamente la mayoría de los casos muestran hiper celularidad endocapilar e infiltración por neutrófilos, aunque en algunos sólo se detecta hiper celularidad mesangial. La IgA es la inmunoglobulina predominante en los glomérulos. Esta entidad se presenta como único episodio al contrario que la presentación clásica en la que se pueden detectar recurrencias. El pronóstico es peor con menor tasa de recuperación de la función renal. El pronóstico lo marca la edad de presentación y la comorbilidad del paciente [5].

1.2. NEFROPATÍA IgA

Definición

Fue descrita por primera vez por el patólogo francés Berger en 1968 por lo que también se conoce como «Enfermedad de Berger». Es la glomerulonefritis crónica más frecuente en todo el mundo. La nefropatía IgA se define por el depósito de IgA en el mesangio glomerular. La presentación clínica y la histología pueden variar según los distintos patrones de daño histológico que se pueden ver en esta entidad [6].

Epidemiología

Afecta mayoritariamente a varones con un pico de incidencia entre la segunda y tercera décadas de la vida. Existe una amplia variedad en cuanto a la presentación clínica, así como, un tiempo de evolución muy variable desde el diagnóstico. Las diferencias geográficas que existen son todavía un motivo de debate. La variabilidad en cuanto a la incidencia depende más de las diferencias entre distintos grupos raciales que de factores ambientales [6].

Presentación clínica y diagnóstico

El diagnóstico de la Nefropatía IgA requiere siempre de una biopsia renal donde se encuentran depósitos que contienen predominantemente IgA en el mesangio. Esto es principalmente por la gran variabilidad clínica de esta entidad [6].

Ninguna presentación clínica es patognomónica, ni siquiera la que se da en el varón joven con episodios de hematuria macroscópica tras una infección de vías respiratorias altas que es la presentación en el 30-40 % de los casos. En la mayoría de las series el 30-40% de los casos diagnosticados presentaban hematuria asintomática. Es raro que se detecte proteinuria sin hematuria microscópica, así como es infrecuente la presencia de síndrome nefrótico, sólo existente en un 5%. El fracaso renal agudo se da en menos de un 5% de los casos y se produce por dos mecanismos distintos: daño inmunológico e inflamatorio agudo que da lugar a la formación de semilunas o también se puede provocar por la hematuria macroscópica dando lugar a obstrucción y/o daño tubular. Éste último es un fenómeno reversible tras realizar medidas de soporte. Los pacientes restantes, típicamente mayores, se presentan con proteinuria, insuficiencia renal e hipertensión.

Raramente la Nefropatía IgA se presenta con HTA maligna. Se piensa que son casos de nefropatía IgA que no se detectaron antes por no presentar hematuria franca ni haberse realizado ningún estudio rutinario [6].

Patogenia

No se ha encontrado ningún mecanismo unánime que explique el desarrollo de la Nefropatía IgA. Existe gran disparidad entre la presentación, la evolución clínica y los hallazgos patológicos lo que sugiere la existencia de una interacción entre dos o más factores predisponentes. Tal es la diversidad de la presentación clínica, los hallazgos histológicos y de laboratorio que debe haber diferentes mecanismos patogénicos que conduzcan al depósito histológico característico de la nefropatía IgA y al daño glomerular [7, 8].

Pronóstico

En menos del 10% de los pacientes con nefropatía IgA se resuelven por completo las alteraciones urinarias. La nefropatía IgA puede evolucionar lentamente a enfermedad renal crónica y en un 40 % de los casos a insuficiencia renal crónica terminal. Entre un 20 y un 30 % de las cohortes publicadas necesitarán terapia renal sustitutiva a los 20 o 25 años de la presentación. Numerosos estudios han determinado una serie de características que determinan un peor pronóstico, entre ellas están: la edad, la duración de los síntomas, el grado de proteinuria, la hipertensión, la insuficiencia renal y cambios histopatológicos como la presencia de semilunas o los cambios crónicos. La relación entre el grado de proteinuria y el pronóstico es más intensa que en otras glomerulonefritis [9].

Se han propuesto una serie de fórmulas con valor pronóstico teniendo en cuenta las características clínicas y anatomopatológicas, pero no está claro que dichas fórmulas añadan valor predictivo a la progresión de la enfermedad en cada paciente. La clasificación más extendida es la de Oxford (Tabla 2) donde se valoran diferentes grados de afectación en relación con infiltrado intersticial, daño tubular y [10] Aunque no está incluido en la actual clasificación de Oxford se propone la presencia de semilunas celulares o fibrocelulares como un factor pronóstico independiente a tener en cuenta [11]. Su presencia no implica necesariamente iniciar tratamiento, pero sí peor pronóstico independientemente de la extensión.

Variable	Definición	Puntuación	Descripción
M	Celularidad mesangial	M 0	De 0 a < 50% de glomérulos.
		M 1	>50% de glomérulos.
E	Hiper celularidad endocapilar	E 0	Ausente.
		E 1	Presente.
S	Esclerosis/sinequias	S 0	Ausente.
		S 1	Presente.
T	Atrofia tubular/fibrosis intersticial	T 0	Ausente-< 25%
		T 1	Entre 25 y 50 %
		T 2	>50%
C	Semilunas	C 0	Ausente.
		C 1	Entre 1 y 24 %
		C 2	>25%

Tabla 2. Clasificación de Oxford 2016. (Fuente: elaboración personal, adaptado de [10]).

Tratamiento

Todavía no existe un tratamiento disponible para evitar la producción de inmunocomplejos patogénicos de IgA o su depósito mesangial. El tratamiento va encaminado a controlar los episodios inflamatorios e inmunológicos en el glomérulo y en el intersticio. Las estrategias principales de tratamiento son comunes a otros procesos glomerulares como el bloqueo del eje renina-angiotensina-aldosterona, la reducción de la proteinuria y el control de la presión arterial. En los casos en los que estas medidas no sean suficientes y en los que la persistencia de proteinuria aumente el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica terminal, se necesitan ensayos clínicos para establecer el tratamiento inmunosupresor adecuado. Todavía no existe consenso sobre el beneficio de los corticosteroides u otros inmunosupresores en la progresión frente al riesgo de toxicidad [12-14]. Estas medidas adicionales serían [15]:

- a. Aceites de pescado: Efectos antiinflamatorios beneficiosos debido a la reducción en la producción de eicosanoides y citoquinas, cambios en la membrana y reducción de la agregabilidad plaquetaria. La evidencia disponible es poco concluyente.
- b. Amigdalectomía: Se cree que las amígdalas son una fuente importante de IgA1 pobremente galactosilada por lo que su extirpación

reduciría la frecuencia de episodios de hematuria en los que la amigdalitis es el factor desencadenante. Existen datos contradictorios.

- c. Corticosteroides: También controvertido porque se ha visto que el tratamiento con pulsos de metilprednisolona y prednisona oral de mantenimiento a dosis de 0.5 mg/kg/día durante seis meses conlleva una elevada toxicidad, sin embargo, en algunos estudios su uso es significativamente beneficioso en la reducción de proteinuria y en la reducción del riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal. Podemos decir que son efectivos, pero su coste en cuanto a toxicidad se refiere, es elevado. Estudios más recientes con budesonida oral demuestran que puede tener resultados beneficiosos con menor exposición sistémica.
- d. Otros inmunosupresores en combinación con corticosteroides: aún más controvertido ya que la evidencia se deriva de ensayos pequeños. Estos fármacos son: azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo o sacrolimus. Aunque no existen grandes resultados, el uso de estos fármacos podría ser útil para reducir la dosis de corticosteroides y reducir su toxicidad. El tratamiento con rituximab no ha demostrado ser efectivo, las células que producen IgA no expresan CD 20 o CD 19.

Los pacientes que se presentan con progresión rápida, pérdida de la función renal y semilunas en la biopsia se tratan con frecuencia como otras glomerulonefritis rápidamente progresivas: dosis elevadas de corticoesteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis cuando haya indicación [12-14].

1.3. GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA O MESANGIOCAPILAR

La glomerulonefritis membranoproliferativa como ocurre en otros casos de afectación glomerular, pueden cursar como síndrome nefrótico, síndrome nefrítico o una combinación de ambos [1]. Remitimos al lector al capítulo anterior donde se ha realizado una descripción exhaustiva del cuadro (ver capítulo 4).

2. GLOMERULONEFRITIS QUE CURSAN CON MANIFESTACIONES URINARIAS PERMANENTES

2.1. NEFROPATÍA DE LA MEMBRANA BASAL DELGADA

Definición

También llamada enfermedad de la membrana basal fina o hematuria familiar benigna. Es una alteración relativamente frecuente y el único hallazgo en la biopsia renal es un adelgazamiento difuso de la membrana basal glomerular requiriendo microscopía electrónica para el diagnóstico. Dado que se considera una enfermedad hereditaria aspectos como la patogenia o el diagnóstico diferencial se tratarán en el capítulo de enfermedades hereditarias [1].

Epidemiología

La prevalencia de la membrana basal adelgazada en la población general podría ser de entre el 5 y el 9%. Aunque la enfermedad es diagnosticada clínicamente en menos de un 1% de la población [1].

Clínica

La manifestación característica es la microhematuria persistente o intermitente que se descubre casualmente en controles analíticos rutinarios. Los hematíes pueden ser dismórficos o formando cilindros en el sedimento urinario.

Son infrecuentes los episodios de hematuria macroscópica, aunque estos pueden presentarse precedidos de una infección del tracto respiratorio superior simulando una nefropatía IgA o una glomerulonefritis postestreptocócica. La hematuria macroscópica puede asociarse a dolor lumbar como ocurre en el síndrome de dolor lumbar y hematuria que se describirá más adelante. Estos episodios a menudo cursan con hipercalciuria y/o hiperuricosuria que son factores de riesgo para la formación de litiasis y la hematuria [1].

El fracaso renal agudo es excepcional, descrito en la literatura después del uso de Warfarina. Otras manifestaciones renales como la proteinuria y la HTA suelen estar ausentes, aunque en algunos pacientes puede evidenciarse proteinuria mínima o moderada con o sin HTA [1].

Diagnóstico

Se sospecha por el curso benigno y la historia familiar de hematuria sin alteración del filtrado glomerular. Generalmente no se hace biopsia renal en el paciente con hematuria glomerular aislada sin o con mínima proteinuria y función renal normal. El pronóstico es excelente a no ser que presenten progresión [16].

La biopsia renal pone de manifiesto adelgazamiento de la membrana basal en la microscopía electrónica. No se puede hacer un diagnóstico únicamente con microscopía óptica [16].

Tratamiento

No se disponen de estudios prospectivos en cuanto a este aspecto. El tratamiento se basa fundamentalmente en el control de la proteinuria y la HTA en aquellos pacientes que cursan con dichas manifestaciones clínicas. Se recomienda valoración cada uno o dos años [1].

2.2. DOLOR Y HEMATURIA

Definición

Se describe por primera vez en 1997 en mujeres jóvenes que presentaban episodios de dolor lumbar acompañados de hematuria macro o microscópica [17].

Epidemiología

Se considera una enfermedad rara con una prevalencia del 0,07%. En su mayoría son

pacientes jóvenes con una media de edad de 30 años y predominantemente mujeres [17].

Presentación clínica

Dolor lumbar persistente o recurrente que se acompaña de hematuria macro o microscópica en probable relación con sangrado glomerular. Los hematíes son dismórficos como corresponde a un origen glomerular de la hematuria, aunque su ausencia no excluye la enfermedad. La hematuria macroscópica se suele asociar a dolor de mayor intensidad. Puede ser secundaria a alguna otra afectación glomerular como la nefropatía IgA. En algunos pacientes existen antecedentes de nefrolitiasis [17].

Al igual que ocurre con la enfermedad de la membrana basal fina la hipertensión, el deterioro de la función renal y la proteinuria es normal, aunque esta última puede estar ligeramente aumentada [16].

El dolor lumbar, que da el nombre a este síndrome, puede ser uni o bilateral, similar al descrito en episodios de cólico ya que también puede irradiarse hacia la zona genital o inguinal. El dolor puede ser muy intenso y asociar náuseas y vómitos [16].

Patogénesis

Se han propuesto diversas hipótesis en cuanto a la patogenia del síndrome «dolor lumbar y hematuria», entre ellas [18]:

- a. Enfermedad vascular del riñón.
- b. Coagulopatía.
- c. Vasoespasmo renal.
- d. Microinfartos.
- e. Enfermedad psicósomática.

No existe hoy en día ninguna evidencia a favor de ninguna de ellas por lo que se precisan más estudios que esclarezca su origen [18].

En cuanto a la hematuria y tras el estudio de las biopsias renales realizadas a pacientes con este síndrome se piensa que puede estar en relación con alteraciones funcionales de la membrana basal glomerular. En estos pacientes se forman espacios en la membrana basal glomerular que permiten el paso de células rojas al espacio urinario. Esto se traduce en un sedimento urinario con hematíes dismórficos con o sin cilindros hemáticos. La ausencia de acantocitos no puede descartar el diagnóstico. En otros casos se ha demostrado

la existencia de otra entidad como la Nefropatía IgA o la vasculitis que justifican la hematuria, diagnosticando a estos pacientes de «Síndrome de dolor lumbar y hematuria secundario» [17, 18].

Se desconoce el mecanismo completo por el cual se produce el dolor característico de este cuadro. La localización típica del dolor en el ángulo costovertebral y la positividad de la puñopercusión renal orientan a un origen renal del mismo. Apoya esta teoría el hecho de que la denervación renal mejora la sintomatología y que la nefrectomía es curativa, aunque el dolor puede recurrir en el riñón contralateral [17, 18]

Diagnóstico

El diagnóstico requiere la exclusión de otras causas de sangrado no glomerular y otras causas de sangrado glomerular para diferenciar entre un síndrome primario y secundario. Las principales causas de sangrado no glomerular son [17, 18]:

- a. Urolitiasis obstructiva.
- b. Enfermedad poliquística.
- c. Carcinoma renal.
- d. Necrosis papilar y obstrucción secundaria.
- e. Endometriosis.
- f. Disección de la arteria renal recurrente.
- g. Tromboembolismo renal recurrente.
- h. Síndrome de Nutcracker por atrapamiento de la vena renal izquierda.

Una vez realizado el diagnóstico por exclusión es importante tener en cuenta para el diagnóstico el tipo de dolor: intenso, uni o bilateral, constante o con recurrencias frecuentes, localizado a nivel del ángulo costovertebral y con puñopercusión renal positiva que se prolonga más de seis meses. Es importante realizar al menos dos estudios de imagen durante el episodio de dolor para descartar la presencia de litiasis obstructiva, sobre todo en aquellos pacientes con historia previa de nefrolitiasis [17, 18].

La realización de biopsia renal se reserva para aquellos pacientes que asocian incremento de la proteinuria o reducción del filtrado glomerular en los que se sospecha otra causa de enfermedad glomerular o para pacientes con dolor renal intenso y persistente [17, 18].

Pronóstico

Generalmente bueno en los síndromes primarios ya que se resuelve en la mayoría de los

pacientes por encima de los 50-60 años. Esto puede deberse a que se produce una anulación de los glomérulos afectados debido al daño tubular [17, 18].

Tratamiento

No existen estudios aleatorizados en cuanto al manejo de estos pacientes. El tratamiento se encamina fundamentalmente al control del dolor. Algunos pacientes requieren de dosis elevadas de opioides y en los casos más graves incluso de hospitalización para mejor control del dolor con medicación intravenosa [17, 18].

En los casos más graves de dolor que no se controla con medicación puede ser necesario recurrir a técnicas invasivas como pueden ser la implantación de una bomba intratecal para la administración de analgesia, la radiofrecuencia que bloquea las fibras del dolor, el bloqueo del plexo celíaco o la infusión retrógrada de capsaicina en el uréter y la pelvis renal para bloquear las fibras simpáticas que transmiten el dolor [17, 18].

Existen tratamientos quirúrgicos como la denervación o la nefrectomía. En estos casos se han descritos recurrencias del dolor y ya que es un síndrome que remite con el tiempo son tratamientos poco recomendados. Tampoco hay que olvidar los posibles efectos secundarios agudos o crónicos que pueden derivarse de la intervención quirúrgica. No está clara la eficacia de los IECA o ARA II para reducir la presión intraglomerular. También se han probado otras estrategias que no han demostrado ningún beneficio [16-18].

3. GLOMERULONEFRITIS RÁPIDAMENTE PROGRESIVAS

Síndrome clínico que se caracteriza por presentar alteraciones urinarias que reflejan afectación glomerular que se acompañan de deterioro progresivo de la función renal en días, semanas o meses. Lo más característico es la formación de semilunas y se presenta como síndrome nefrítico. La gravedad de la enfermedad viene dada por el porcentaje de semilunas detectado ya que si están presentes en más del 80 % de los glomérulos se produce un fracaso renal agudo con escasa respuesta al tratamiento y necesidad de tratamiento renal sustitutivo de forma crónica [1].

La explicación detallada de cada una de las entidades que se presentan como glomerulonefritis rápidamente progresivas se realizará en capítulos posteriores por lo que en este capítulo se describirán únicamente las características generales.

3.1. PATOGÉNESIS

La formación de semilunas se debe a una respuesta inespecífica al daño provocado en la pared vascular glomerular. Tras este daño los productos presentes en el plasma pasan al espacio de Bowman e inducen la formación de fibrina. La llegada de macrófagos y linfocitos T provoca la liberación de citoquinas proinflamatorias como diferentes interleucinas y el TNF α . La presencia de semilunas no es patognomónico de ninguna enfermedad renal ya que pueden verse en cualquier afectación glomerular grave incluyendo la nefritis lúpica y la glomerulonefritis postestreptocócica. Tras la fase inflamatoria se desarrollan semilunas primero fibrocelulares y posteriormente fibrosas debido al depósito de colágeno generado por la proliferación de fibroblastos. El factor de crecimiento TGF β tiene un papel importante en la formación de semilunas. El grado de fibrosis que se genere va a condicionar la respuesta al tratamiento y la evolución de la enfermedad renal, es por esto por lo que el diagnóstico y el tratamiento precoz son factores claves para conseguir una respuesta favorable [1].

3.2. CLASIFICACIÓN

Los diferentes tipos de GNRP son los siguientes [1]:

- Tipo 1: Anti-GMB: enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular.
- Tipo 2: por inmunocomplejos. La naturaleza de los inmunocomplejos no es específica de esta enfermedad, aunque los hallazgos histológicos y serológicos suelen orientar al diagnóstico como los depósitos mesangiales de IgA en la nefropatía IgA, los anticuerpos anti estreptocócicos y los depósitos subepiteliales de la GN postestreptocócica, los ANA y los depósitos subendoteliales de la nefritis lúpica o los microtrombos intraluminales de la crioglobulinemia mixta.

- Tipo 3: Pauci-inmune: glomerulonefritis necrotizante, pero con pocos o con ausencia de depósitos inmunológicos en la inmunofluorescencia o en la microscopía electrónica. La mayoría de los pacientes con vasculitis limitada al riñón tendrán ANCA positivo, muchos tienen o desarrollarán síntomas sistémicos de granulomatosis o poliangéitis microscópica. También se consideran dentro de este grupo los pacientes con GNRP pauci-inmune y ANCA negativo.
- Tipo 4: combinación de tipo 1 y tipo 3 con positividad para ambos anticuerpos.
- Idiopática: una enfermedad por inmunocomplejos que no encaja en las categorías descritas o una enfermedad pauci-inmune o tipo 3 en la que los ANCA son negativos.

3.3. PRESENTACIÓN CLÍNICA

Presentación similar a la de los casos graves de GN postinfecciosa con hematuria macroscópica, oliguria y edema. Es más común la presentación insidiosa con astenia y edema como síntomas iniciales. En la mayoría de los casos la insuficiencia renal está presente al diagnóstico con cifras de creatinina plasmática superiores a los 3 mg/dL. En el sistemático de orina se detectan hematíes dismórficos, cilindros hemáticos y un grado variable de proteinuria, normalmente inferior a 3 g/día. Ocasionalmente los pacientes se presentan sin hematuria, pero se desconoce la causa. La afectación clínica es frecuente en pacientes con GN pauci-inmune o tipo 3. La gravedad de la presentación de la enfermedad varía en función de la causa subyacente. Pacientes con GNRP tipo 1 pueden presentar hemorragia pulmonar y hemoptisis en relación con anticuerpos frente a la membrana basal alveolar, aunque esta presentación también puede existir en otros tipos de GNRP como la granulomatosis de Wegener o la poliangéitis microscópica [1].

3.4. DIAGNÓSTICO

Es imprescindible un diagnóstico rápido y acertado en el paciente que se presente con clínica compatible con GNRP ya que la evolución dependerá de la instauración rápida de un tratamiento adecuado. Los estudios diagnósticos

incluirán la determinación de ANCA, ANA, anticuerpos anti MBG, complemento, así como la realización de una biopsia renal. El estudio histopatológico es importante no sólo para el diagnóstico, sino también para valorar el grado de cronicidad y predecir la mayor o menor respuesta al tratamiento instaurado [1].

3.5. TRATAMIENTO

Los pacientes no tratados progresarán a enfermedad renal crónica terminal en un período de semanas o pocos meses. Los pacientes con menor número de semilunas tendrán mejor respuesta al tratamiento y por tanto mejor pronóstico. Es importante determinar el grado de cronicidad conociendo el porcentaje de fibrosis que se objetiva en la biopsia. El tratamiento habitual para este grupo de patología puede variar dependiendo del tipo de presentación, aunque en la mayoría es común a todos ellos, al menos durante el período de inducción.

Tipo 1: pulsos de metilprednisolona, habitualmente tres de hasta 1 gramo, continuando con una dosis diaria de prednisona oral (1 mg/kg/día) en pauta descendente durante los siguientes 4 meses, ciclofosfamida, diaria oral o dosis mensual intravenosa, no existe evidencia de superioridad sobre una de las dos vías empleadas y en los casos más graves, plasmaféresis [19].

Tipo 2: dependiendo del origen. Si existen semilunas se realizará el mismo esquema descrito en el tipo 1 [19].

Tipo 3: se dividirá el tratamiento en una fase inicial de inducción y una fase de hasta 24 meses de mantenimiento. El uso de corticoides, ciclofosfamida y plasmaféresis seguirán el mismo esquema descrito anteriormente, pero en este caso se han realizado estudios con el anticuerpo monoclonal frente a linfocitos B, Rituximab que apoyan su uso en lugar de ciclofosfamida [20-22]. Estudios con otros inmunosupresores no han demostrado resultados favorables a su uso como tratamiento de inducción. En cuanto al tratamiento en la fase de mantenimiento para evitar las recaídas, los fármacos que se utilizan son rituximab, azatioprina y metotrexato, el MMF se presenta como alternativa en caso de contraindicación de los anteriores. Otros fármacos estudiados no han demostrado superioridad y sí mayor número de efectos adversos [23-25].

Es importante asociar el tratamiento adecuado para prevenir complicaciones relacionadas con la medicación administrada como las infecciones, la osteoporosis y el riesgo cardiovascular derivado tanto de la insuficiencia renal como de los tratamientos pautados [20-25].

En pacientes con cuadros graves en los que exista una sospecha elevada de GNRP y la realización de la biopsia pueda retrasar el inicio del tratamiento se podrá iniciar el mismo de manera empírica, aunque la realización de la biopsia renal se debe demorar lo menos posible ya que su fin, como hemos dicho antes, no es únicamente diagnóstico, sino también pronóstico y podría determinar la agresividad y la duración del tratamiento [23-25].

ANEXO ABREVIATURAS

GN: Glomerulonefritis
DM: diabetes mellitus
SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
ADVP: Adicción a drogas vía parenteral.
ASLO: antiestreptolisina O
DNA: Deoxyribonucleic acid/Ácido desoxirribonucleico
IgM. Inmunoglobulina M
IgA: Inmunoglobulina A
IgG: Inmunoglobulina G
NAP1r: nephritis-associated plasmin receptor/ receptor de plasmina asociado a nefritis
SPEB: streptococcal pyrogenic exotoxin B/ exotoxina pirogénica estreptocócica B
HTA: Hipertensión arterial
ANA: Anticuerpos antinucleares
ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos
MBG: membrana basal glomerular
MMF: Micofenolato de mofetilo
GNRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva

BIBLIOGRAFÍA

1. Feehally J, F.J., Tonelli M, Johnson R., *Comprehensive Clinical Nephrology*. 6.^a ed. 2018, Canada: Elsevier.
2. C., N., *Infection-Related Glomerulonephritis: Changing Demographics and Outcomes*. Adv Chronic Kidney Dis, 2012. **19**(2): p. 68-75.
3. N., K., *Postinfectious Glomerulonephritis*. Adv Anat Pathol, 2012. **19**(5): p. 338-47.
4. Rodríguez B, B.S., *Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet*. Kidney Int 2007. **71**(11): p. 1094-104.
5. Nasr S, D.A.V., *IgA-dominant postinfectious glomerulonephritis: a new twist on an old disease*. Nephron Clin Pract, 2011. **119**(1): p. 18-26.
6. Barratt J, F.J., *IgA Nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(7): p. 2088-97.
7. Rodrigues J, H.M., Reich H, *IgA nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(4): p. 677-86.
8. K, L., *Pathogenesis of IgA nephropathy*. Nat. Rev. Nephrol, 2012. **8**(5): p. 275-83.
9. Cattran D, R.H., Beanlands H, Miller J, Scholey J, Troyanov S, *The impact of sex in primary glomerulonephritis*. Nephrol. Dial. Transplant, 2008. **23**(7): p. 2247-53.
10. Lv J, S.S., Xu D, Zhang H, Troyanov S, Cattran D, et al, *Evaluation of the Oxford Classification of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis*. Am J Kidney Dis, 2013. **62**(5): p. 891-9.
11. Haas M, V.J., Liu Z, Alpers C, Barratt J, Becker J, et al, *A multicenter study of the predictive value of crescents in IgA nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2017. **28**(2): p. 691-701.
12. Rauen T, E.F., Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al., *Intensive supportive care plus immunosuppression in IgA nephropathy*. N. Engl. J. Med, 2015. **373**(23): p. 2225-36.
13. Manno C, T.D., Rossini M, Pesce F, Schena F, *Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(12): p. 3694-701.
14. Lv J, Z.H., Wong M, et al, *Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2017. **318**(5): p. 432-42.
15. Fellström B, B.J., Cook H, Coppo R, Feehally J, Fijter JW de, et al, *Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2b trial*. The Lancet, 2017. **389**(10084): p. 2117-27.
16. Avendaño, L.H., *Nefrología Clínica*. 3.^a ed. 2008, España: Panamericana.
17. Burke J, H.I., *Loin pain haematuria syndrome*. Pediat Nephrol, 1996. **10**(2): p. 216-20.
18. Taba S, A.T., Sollinger H, *Loin pain haematuria syndrome*. Am J Kidney Dis, 2014. **64**(3): p. 460-72.
19. Harper L, M.M., Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al, *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(6): p. 955-60.

20. Jones R, F.S., Tervaert J, Hauser T, Luqmani R, Morgan M, et al., *Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomized trial*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(6): p. 1178-82.
21. Stone J, M.P., Spiera R, Seo P, Langford C, Hoffman G, et al., *Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis*. N Engl J Med, 2010. **363**(3): p. 221-32.
22. Jones R, W.C.T.J., Hauser T, Luqmani R, Morgan M, Au Peh C, et al., *Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis*. N Engl J Med, 2010. **363**(3): p. 211-220.
23. Hiemstra T, W.M.e.a., *Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Trial*. JAMA., 2010. **304**(21): p. 2381-8.
24. Jayne D, R.N., Andrassy K, Bacon P, Tervaert J, Dadoniené J, et al., *A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies*. N Engl J Med, 2003. **349**(1): p. 36-44.
25. Guillevin L, P.C., Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al., *Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis*. N Engl J Med, 2014. **371**(19): p. 1771-80.

CAPÍTULO 06

INFECCIONES URINARIAS. PIELONEFRITIS AGUDA Y CRÓNICA

Dr. D. JULIO HERRERA PÉREZ DEL VILLAR
Médico Especialista en Nefrología y Medicina Interna
Médico Especialista en Hipertensión
Médico de los Hospitales de Paris. Francia

Dra. D^a JULIA T. HERRERA DIEZ
Médico Especialista en Anestesiología y Reanimación
Hospital Universitario de Cruces. Barakaldo. Vizcaya. España

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La infección del tracto urinario (ITU) consiste en la colonización microbiana de la orina, sobrepasando los mecanismos locales de defensa. Son muy comunes. De cada 100 visitas al médico de atención primaria, entre 10-20 de ellas están relacionadas con ITU. Dan origen a más de 6 millones y medio de consultas anuales, siendo mujeres cerca de los dos tercios. Son la segunda causa de consulta después de las infecciones respiratorias. Más del 50% de las mujeres adultas refiere haber presentado en su vida algún episodio de ITU. La vejiga suele afectarse más frecuentemente que los riñones. Aunque la infección de la vejiga y de los riñones suele presentar cuadros clínicos característicos, también pueden presentarse con mínimos e incluso ausencia de síntomas [1, 2].

Pueden afectar a la uretra, vejiga, uréteres, próstata o riñón. Si la infección se adquiere dentro del ámbito hospitalario, suele estar casi siempre relacionada con la manipulación de la vía urinaria (sondaje, endoscopia, etc.). Constituyen la principal causa de sepsis por gramnegativos en sujetos hospitalizados. Las ITU relacionadas con sondaje

permanente aumentan en tres veces la mortalidad en hospitales generales y constituyen un factor de riesgo de mortalidad independiente en las instituciones de atención a largo plazo [1, 2].

Tienen una gran importancia epidemiológica, siendo la segunda infección nosocomial más frecuente en España y la segunda entre las infecciones atendidas en Atención Primaria. Es más frecuente en las mujeres, siendo la relación mujer/varón en edad fértil de 20/1. Los periodos de mayor incidencia en la mujer ocurren en la etapa de mayor actividad sexual y durante el embarazo. En el varón, los periodos de mayor incidencia ocurren durante la lactancia (bebés menores de 1 año) y en los mayores de 70 años. [1, 2].

2. CLASIFICACIÓN

POR SU LOCALIZACIÓN

Inferiores o de vías bajas [3, 4]:

- Cistitis
- Uretritis
- Prostatitis

Superiores o de vías altas [3]:

- Pielonefritis
- Nefritis intersticial bacteriana (focal, difusa)
- Absceso intrarrenal
- Absceso perinefrítico

Ambas infecciones, vías altas y bajas, pueden coexistir. En las infecciones renales y de la próstata suele existir invasión tisular, lo que conlleva un manejo diferencial y un tratamiento necesariamente más prolongado. [3, 4] (Figura 1).

Infección del tracto urinario (ITU)

• CLASIFICACIÓN

Por su localización:

***Inferiores o de vías bajas:**

Cistitis
Uretritis
Prostatitis. Balanitis

***Superiores o de vías altas:**

Pielonefritis aguda
Nefritis intersticial bacteriana aguda (focal, difusa), NIBA
Absceso intrarrenal (Pionefrosis)
Absceso perinefrítico

Por su Clínica:

- **no complicada**
- **complicada**

Figura 1. Clasificación ITU (Fuente: elaboración propia)

POR SU CLÍNICA

ITU no complicada: se presenta en individuos sanos, sin enfermedad alguna acompañante ni defecto alguno en las vías urinarias y con mecanismos de micción intactos. Generalmente, se trata de mujeres jóvenes en edad fértil. Se estima una incidencia de 0,5 a 0,7 episodios por persona y año. Refieren de comienzo clínica compatible con ITU de menos de una semana de evolución. Tienen mínimo riesgo de presentar complicaciones y una previsible respuesta a un tratamiento estándar corto [3, 4].

Suele haber cierta propensión individual por fallo o alteración de alguno de los mecanismos de defensa antibacteriana local, más que por falta de higiene personal. Los pacientes pueden sufrir morbilidad considerable por infecciones sintomáticas de repetición si bien casi nunca desarrollan insuficiencia renal [3, 4].

ITU complicada: se presenta en personas de uno u otro sexo en cualquier edad y con enfermedades sistémicas acompañantes, con vía urinaria normal u anormal o con alteraciones funcionales del mecanismo de micción. Las ITU complicadas son muy difíciles de erradicar si no se corrige el defecto fundamental o se elimina el posible obstáculo. Tienen mayor riesgo de desarrollar daño renal grave, bacteriemia y sepsis.

Presentan una mayor mortalidad. Su relación con la cronicidad de la infección y el desarrollo de insuficiencia renal ha quedado suficientemente establecida [3, 4].

3. ETIOLOGÍA

Informaciones actuales nos muestran que la orina humana en condiciones normales **no es estéril** y contiene su propio conjunto de

microorganismos residentes (microbiota urinaria) que pueden ser simples comensales residentes o tener carácter patógeno. Lo conforman un amplio rango de especies bacterianas, entre 20 y 500, del tipo de Actinobacterias, Fusobacterias, Bacteroides, Spirochetas y Fibrobacterias entre otros [5, 6].

Esta flora humana comensal sufre modificaciones en función de la edad y el género: *Lactobacillus* predominan en las mujeres y los *Corynebacterium* en los hombres. Existen claras evidencias de la relación entre los cambios en la diversidad y cantidad de esta microbiota urinaria y algunas patologías urológicas como la incontinencia urinaria, reflujo, algunos tipos de cáncer, cistitis intersticial, prostatitis entre otros [5, 6].

En las **ITU extrahospitalarias**, el germen responsable en el 80-90% de los casos es *Escherichia coli*. Ocasionalmente otras enterobacterias como *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, y entre los grampositivos diferentes cepas de *Enterococo*, *Staphylococcus saprophyticus* y *epidermidis* y *Streptococcus agalactiae* son responsables del 10-15% de los casos de ITU no complicada en pacientes jóvenes, especialmente mujeres. Algunas cepas de *Proteus* y *Klebsiella* son productoras de ureasa, pudiendo originar litiasis, que complicaría la infección y favorecería el entretenimiento de esta [4, 7].

En las **ITU hospitalarias**, *Escherichia coli* es el hallazgo en más del 50% de los casos y en el resto aparecen gérmenes gramnegativos como *Pseudomonas*, *Serratia*, *Citrobacter* y *Enterobacter*. El *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococo*, *Shigella*, *Morganella* y *Providencia* se aíslan también con cierta frecuencia. Asimismo, las *Candidas* u otros tipos de hongos, se han de tener en cuenta en pacientes inmunodeprimidos, diabéticos, portadores de sonda urinaria o que han recibido tratamiento antibiótico durante largo tiempo [4, 7].

En las ITU complicadas o no, ante la rara presencia de *Staphylococcus aureus* se ha de sospechar una bacteriemia de cualquier origen y una afectación renal por vía hematógena. En pacientes sondados, pueden aparecer también sin necesidad de evocar la vía sanguínea [4].

La *Corynebacterium urealyticum* suele aislarse en pacientes con sondaje o nefrostomías de larga duración. Es de crecimiento lento, necesitando más de 48 horas de cultivo, lo que dificulta su

detección. Así mismo, es productor de ureasa, por lo que suele asociarse a litiasis infecciosa [4].

Por último, tener en cuenta que las ITU por *Gardnerella vaginalis* se observan preferentemente durante el embarazo [4, 7].

FACTORES FAVORECEDORES DE INFECCIÓN URINARIA

Existen una serie de condiciones que predisponen a las infecciones urinarias:

Género: Son mucho más frecuentes en las mujeres y especialmente durante el periodo de actividad sexual. Un momento particularmente propenso ocurre durante la relación personal con la pareja. El uso de diafragma y/o de cremas espermicidas tiene también un papel facilitador de ITU. La toma de gestágenos facilitaría también las infecciones, así como la candidiasis vaginal. La particular configuración de la uretra femenina facilita la entrada de las bacterias desde la región perineal. Existe una clara predisposición en cierto subgrupo de pacientes si bien no se ha podido determinar si se debe a algún tipo de alteración inmunológica (secreción de IgA) o fallo a determinado nivel de los mecanismos locales no específicos de resistencia a la invasión microbiana (flora vaginal normal, glicoproteína Tamm-Horsfall, glicosaminoglicanos anti-adherentes, adhesinas, fagocitosis). Hay que tener también en cuenta la virulencia propia de cada germen. Algunas familias de coliformes tienen especial aptitud a adherirse a las células uroteliales, facilitando las recurrencias. El mal funcionamiento de la interleukina 8, factor que promueve la emigración de los leucocitos a través del epitelio infectado, es otro hecho a tener en cuenta. Puede estar presente hasta en un 3% de los casos. Los fenotipos no secretor y P1 del sistema de grupos sanguíneos de Lewis, abundantemente presentes en las mujeres, estarían en el origen de la predisposición a padecer ITU como conocida causa genética determinante [8].

Obstrucción: Las dificultades para la evacuación de la orina por alguna forma de obstrucción (anomalías congénitas, litiasis, tumores, hipertrofia prostática, compresión etc.) predisponen a infecciones que además son difíciles de erradicar. Los cálculos además pueden actuar como reservorio de gérmenes, lo que hace particularmente

difícil su tratamiento. Será necesario eliminar el obstáculo para alcanzar la curación [8]

Manipulación de la vía urinaria: Alrededor del 5-10% de las cateterizaciones facilitan la introducción directa del germen en la vía urinaria. La infección se presenta en el 100% de los casos si el catéter permanece in situ durante 4 días. Entrañan un riesgo más elevado en los pacientes con insuficiencia renal previa [8].

CATÉTER URINARIO PERMANENTE

La asociación entre catéter urinario permanente e infección urinaria es bien conocida.

La permanencia del catéter en el tiempo es el factor determinante. A partir del cuarto día de permanencia del catéter podemos asegurar que existe bacteriuria con o sin infección urinaria. La bacteriuria es muy frecuente no así la infección como tal. Más del 20% de los pacientes agudos y más del 50% en situación crónica, desarrollan una infección urinaria. Las medidas preventivas más eficaces son el cambio frecuente de catéter, el uso de catéteres modernos con material y sistemas anti-infección y sobre todo la suspensión de su uso tan pronto como sea posible [9-11].

Anomalías anatómicas o funcionales: Determinadas anomalías congénitas predisponen a un mal funcionamiento vesical con un incompleto vaciado de la misma (espina bífida, válvulas uretrales, anomalías anorrectales...). Se comportan como si de una obstrucción se tratara. La vejiga neurógena, la poliquistosis renal, riñón en esponja, necrosis papilar, cicatrices renales, la incontinencia urinaria y el propio estreñimiento contumaz, pertenecen a esta categoría [12, 13].

Diabetes mellitus: La presencia de glucosa en la orina facilita el crecimiento bacteriano. Sin embargo, mediante una cuidadosa revisión se ha podido determinar que los diabéticos bien controlados no tienen una incidencia de ITU superior a la población general. La infección es más frecuente en los diabéticos insulino dependientes y en los de larga evolución debido a la neuropatía diabética autonómica. En estos casos, además, tienen el riesgo de desarrollar formas severas de infección renal atribuida a la alterada leucocitotaxis y a la isquemia medular renal, debida a la microangiopatía diabética [12, 13].

Enfermedades sistémicas de carácter inmunológico e inmunodeprimidos: Se encuentra afectada la inmunidad, así como en aquéllos que reciben tratamiento inmunosupresor. Son más susceptibles a presentar procesos infecciosos entre ellos las infecciones urinarias [12, 13].

Muy frecuente en los primeros meses post-trasplante. La manipulación de las vías urinarias durante el acto quirúrgico tiene mucho que ver. La profilaxis ha disminuido considerablemente la incidencia. Se deben de tratar enérgicamente, así como la bacteriuria asintomática [12, 13].

Embarazo: No está claro para todos los autores el incremento de ITU en relación con el embarazo. El pH de la orina y la dilatación de las vías urinarias, propiciada no solo por una reducida actividad urodinámica ureteral por la acción hormonal, principalmente debida a la progesterona (circunstancia similar a la que se presenta durante la toma crónica de gestágenos), sino también por el aumento de la presión ejercida por el crecimiento del útero, quienes facilitarían una fácil colonización de la orina. Una historia previa de ITU de repetición o de bacteriuria asintomática, facilitarían aún más la propensión. Además, la producción de interleukina 6 y de anticuerpos específicos en la mucosa, estarían disminuidos en la embarazada. Existe unanimidad de que en tales circunstancias las gestantes con una ITU tienen un mayor riesgo de desarrollar una pielonefritis aguda, complicación particularmente grave durante el embarazo. Por otra parte, y en los países no desarrollados, la bacteriuria en la embarazada se asocia a prematuridad y bajo peso al nacer. La detección y tratamiento de este proceso mejoraría considerablemente esta asociación. En razón de la morbimortalidad materno-fetal en estos casos, es obligado efectuar urocultivo para detectar la presencia o no de bacteriuria asintomática y tratarla en consecuencia [12-14].

Reflujo vesicoureteral: Es muy común en la infancia. El 50% de los niños menores de 2 años con una ITU tiene reflujo. La infección por sí misma causa reflujo. Por otra parte, el reflujo mejora o desaparece con la edad. Su importancia estriba en que facilita la llegada de la infección al parénquima renal, amén del daño causado por el incremento de presión a nivel de la pelvis y papilas renales transmitido desde la vejiga [12-14].

Factores microbianos de virulencia del germen. Mecanismos de defensa local del huésped: Hay una cierta predisposición a padecer infecciones urinarias por parte de ciertos subgrupos de pacientes. Se han detectado dificultades para la secreción de IgA por parte del epitelio, alteración de la fagocitosis, alteración de sustancias antiadherentes, presencia de adhesinas en la bacteria y en el huésped. La disfunción de las interleucinas 6 y 8, así como determinados fenotipos de los grupos ABO que facilitarían las infecciones. También se deben valorar los diferentes factores microbianos de virulencia, que se opondrían a los mecanismos de defensa del huésped y así facilitar la infección, como ciertos polisacáridos capsulares (antígenos K) que poseen algunas cepas de *E. coli* que las hacen resistentes a la fagocitosis. La presencia de adhesinas en las estructuras foliculares les permitiría fijarse a las células uroteliales. La simple disminución del flujo urinario favorece la infección [12-14].

4. FISIOPATOLOGÍA

Las vías urinarias **no son estériles**. Se encuentran colonizadas por microorganismos comensales (microbiota urinaria) que se desarrollan bien en la orina, comportándose como comensales «invitados», sin menoscabo de poder comportarse como verdaderos patógenos en determinadas ocasiones. Sin embargo, en muchas de las mujeres propensas a desarrollar ITU, tanto la uretra como el introito vaginal pueden ser colonizados por bacterias entéricas gramnegativas, que suelen crecer bien en la orina. La orina es un buen medio de cultivo para la mayoría de las bacterias en función de la concentración de urea, el pH bajo, la hipertonicidad y los ácidos orgánicos derivados de la alimentación que favorecen el crecimiento bacteriano. Entre los mecanismos de defensa importantes se encuentra el flujo urinario, que tiene una función de arrastre (esta es la razón principal por la que una diuresis elevada es un importante mecanismo preventivo de ITU) y las propiedades antibacterianas de la membrana celular que reviste las vías urinarias [15, 16].

Las infecciones urinarias se originan con mayor frecuencia por **vía ascendente**. La uretra femenina más corta facilita la entrada de

bacilos entéricos gramnegativos y otros microorganismos, habitualmente presentes en el intestino grueso. Los hombres rara vez desarrollan la infección de forma espontánea. Aquellos que practican el coito anal corren mayor riesgo, así como quienes tienen relaciones con mujeres que presentan ITU recurrentes. Los diafragmas facilitan las infecciones por sus efectos mecánicos y los espermicidas, por modificar la flora vaginal [15, 16].

La **vía hematogena y la linfática intestinal** son menos comunes y esta última casi extraordinaria. Cualquier tipo de bacteriemia puede afectar el riñón, pero es particularmente importante y severa la bacteriemia estafilocócica, que suele ocasionar múltiples microabscesos en el parénquima renal que incluso pueden extenderse por la fascia perinefrítica, originando abscesos perinefríticos particularmente graves [15, 16].

En infecciones diseminadas por *Candida albicans* en sujetos inmunodeprimidos, y casi siempre leucopénicos, la afectación renal es muy frecuente. También lo es en los casos de endocarditis infecciosa por desprendimiento de émbolos sépticos. Un dato raro pero importante es la presencia de neumatúria en los pacientes diabéticos, consecutiva a la producción de gas debida a la fermentación ocasionada por algunos gérmenes (*Proteus*) [15, 16].

Experimentalmente se ha comprobado que para que se origine una infección renal por vía hematogena, era necesario el precedente de daño morfológico renal. En este sentido, la médula renal es más susceptible a la infección que la corteza debido a su hipertonicidad que altera la motilidad leucocitaria, la fagocitosis y el correcto funcionamiento del sistema del complemento. Los niveles bajos de interleucinas 6 y 8, relacionados con determinados fenotipos del grupo ABO de Lewis, muy frecuentes en la mujer, facilitarían las infecciones. Este hecho es particularmente importante en los casos de ITU recurrentes. También son importantes los factores bacterianos de virulencia como los polisacáridos capsulares que resisten la fagocitosis, la existencia de fimbrias P (similares a pelos) que se fijan a determinados receptores en la superficie de las células uroteliales de las vías urinarias, la producción de hemolisinas y otras sustancias, todo ello con objeto de vencer la resistencia del huésped

y desarrollar la infección. Las cepas productoras de ureasa, como *Proteus mirabilis*, son muy virulentas en virtud de que producen amoníaco que es tóxico para el riñón y además forman cálculos (estruvita) que obstruyen las vías urinarias y en ocasiones las mismas sondas urinarias [15, 16].

5. DIAGNÓSTICO

Sedimento urinario: Se trata de la primera prueba a solicitar ante la sospecha de una ITU. La **leucocituria o piuria** se define como la presencia de más de 5 leucocitos por campo (40x) en orina no centrifugada que equivale a más de 10 leucocitos por campo de alta resolución en orina centrifugada (sensibilidad >75% y especificidad >95%) [17-20].

Las **tiras reactivas** son un método barato y rápido para detectar leucocituria, con alta especificidad y sensibilidad, detectándose piuria en más del 95% de los pacientes sintomáticos. Su negatividad hace improbable el diagnóstico de ITU. Los falsos negativos suelen deberse a orinas poco concentradas o muy alcalinas, infección en fase inicial o al inicio de tratamiento [21, 22].

La **leucocituria** no es sinónimo de infección. Podemos observar **leucocituria o piuria estéril** en los siguientes casos [20, 21]:

PACIENTES SINTOMÁTICOS

- Síndrome uretral. Uretritis
- Tuberculosis genitourinaria
- Prostatitis
- Leucorrea vaginal

PACIENTES ASINTOMÁTICOS

- Nefropatías intersticiales
- Nefropatía por analgésicos
- Contaminación vaginal

El estudio del sedimento o análisis elemental de orina puede aportarnos también la siguiente información [17, 19, 20, 22]:

- La **microhematuria** es frecuente en los procesos agudos, pero la **proteinuria** es extremadamente rara.
- La presencia de **cilindros leucocitarios** es diagnóstica de pielonefritis o afectación renal,

ya que esos elementos solo pueden formarse en el riñón.

- La detección de **nitritos** mediante las tiras reactivas tiene una alta sensibilidad (>90%) pero una baja especificidad (<50%). Por otra parte, existen gérmenes no productores de nitritos al no poseer nitrato reductasa (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Candidas*).
- La presencia de **bacteriuria** en orina sin centrifugar, recogida en condiciones de esterilidad, tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de infección urinaria.
- Se suele recurrir en ocasiones puntuales a la **tinción de Gram**, con el objeto de orientar un tratamiento empírico, según se trate de un germen Gram + (Enterococo) o negativo (*E. coli*). Lo característico es utilizarlo en casos de pacientes graves con peligro de sepsis y por tanto con pronóstico vital comprometido, cuyo tratamiento no admite demora.

Urocultivo. Nos da el diagnóstico microbiológico pero su fiabilidad depende mucho de la recogida de la muestra. El lavado previo de los genitales es imprescindible, la separación de los labios o del prepucio y la recogida de la muestra de orina de la mitad de la primera micción en un bote o recipiente estéril. En los pacientes sondados se recomienda limpiar previamente con povidona yodada y posteriormente lavar o limpiar con suero fisiológico estéril, la zona que se va a puncionar. La orina debe sembrarse lo antes posible, y si no puede hacerse, mantener la muestra en nevera a no más de 4° C y durante un tiempo no superior a 24 horas [17-20, 22].

El término **Bacteriuria significativa** vendría a determinar el mínimo número de colonias necesarias de un germen concreto para diagnosticar la presencia de una ITU. En el caso de [17, 19, 20, 22]:

- Pacientes sintomáticos:

Es necesaria la presencia de al menos 3×10^3 colonias/ml (bacteriuria significativa) para instaurar tratamiento antibiótico.

- Pacientes asintomáticos:

La presencia en la mujer de 3×10^5 colonias/ml de una misma bacteria en dos muestras de cultivo consecutivas o en el hombre de 3×10^2 colonias/ml de una misma bacteria en una muestra aislada y en ausencia de síntomas clínicos, recibe el nombre de *bacteriuria asintomática*, según criterios de

la IDSA (Infectious Diseases Society of America) 2005.

La **bacteriuria asintomática** es un trastorno común, sobre todo en mujeres jóvenes. Se considera una infección asintomática cuando se acompaña de piuria. Debe de ser tratada en niños menores de 7 años ya que el riñón en crecimiento es fácilmente colonizable; en el embarazo, ya que se encuentra asociada a prematuridad, grave riesgo de pielonefritis, bajo peso al nacer e infección del líquido amniótico; antes de cirugía o instrumentación urológica; litotricia; inmunodeprimidos; bacteriuria por gérmenes productores de ureasa; diabéticos (no hay una opinión unánime en la mujer diabética); pacientes con insuficiencia renal grado 3 en adelante; pacientes con neuropatía activa en evolución; trasplantados renales y en sujetos con anomalías anatómicas de las vías urinarias. En todos estos casos es necesario además practicar un urocultivo de control una vez finalizado el tratamiento [17-22].

La bacteriuria asintomática recurrente es un serio problema en algunos tipos de mujeres como ya mencionamos más arriba. Se trata de determinados fenotipos relacionados con los grupo ABO de Lewis que se asocian a determinadas alteraciones genéticas relacionadas con los mecanismos de defensa localizados en la membrana de la mucosa urotelial que facilitarían la implantación de las bacterias y por lo tanto la infección. Este tipo de alteraciones es muy frecuente en las mujeres y no en los hombres. Otros casos, menos frecuentes, se relacionan con la capacidad de virulencia de determinadas cepas bacterianas, especialmente *E. coli*, multirresistentes a los antibióticos y que desarrollan sustancias, especialmente adhesinas, que les permiten fijarse a las células uroteliales siendo sumamente difícil desalojarlas con tratamiento [17-21].

La presencia de más de dos tipos de gérmenes suele deberse a contaminación, pero puede darse en sujetos sondados o en pacientes con fístulas vaginales o intestinales o pacientes multi-tratados con múltiples resistencias. El urocultivo es imprescindible en todos los casos de ITU a excepción de los casos de mujeres con ITU no complicada y recurrente, en los que se considera suficiente la detección mediante tira reactiva de nitritos y piuria, con el fin de iniciar un tratamiento empírico corto. Por otra parte, es

obligatorio practicar un urocultivo de despistaje sistemático en el primer trimestre del embarazo y antes de toda cirugía o manipulación urológica [17-22].

Estudios radiológicos y urológicos a la búsqueda de anormalidades estructurales importantes de las vías urinarias como válvulas uretrales (lactantes masculinos), malformaciones de vías urinarias, reflujo vesicoureteral, lesiones obstructivas, lesiones neurológicas, están indicadas en niños pequeños de ambos sexos, en hombres adultos, en pacientes de alto riesgo sin causa conocida de infecciones y en mujeres con ITU recurrentes. Sin embargo, en este último caso, los estudios rara vez muestran algún tipo de patología. La ecografía y los estudios con radioisótopos han disminuido la necesidad de utilizar medios más agresivos como la urografía endovenosa, la cistoscopia y la cistouretrografía. La radiografía simple de abdomen también es muy útil a la hora de definir cálculos radioopacos, calcificaciones vasculares, tamaño renal. La urografía endovenosa es útil para mostrar el verdadero dibujo de las vías urinarias y sus alteraciones: estenosis, dilataciones, cicatrices, cálculos, tamaño renal, cierta idea funcional, alteraciones morfológicas. El escáner es muy útil en casos de abscesos renales, aportando información más precisa sobre el estado del parénquima renal que complementa la aportada por la ecografía [17-21].

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

CISTITIS AGUDA

Se caracteriza por la aparición brusca de disuria, polaquiuria, urgencia miccional, tenesmo, malestar suprapúbico y ocasionalmente hematuria macroscópica (hasta un 30% de los casos). Rara vez suele haber fiebre, en todo caso febrícula. Sensación de cansancio y malestar general. La orina suele ser turbia y maloliente. El sedimento muestra diferentes grados de leucocituria y el urocultivo es positivo, mostrando una bacteriuria significativa [8, 23].

Este cuadro suele ser recurrente o repetitivo, debiendo distinguirse entre recidivas y reinfecciones [8, 23].

La **recidiva** se debe a la presencia del mismo germen que originó la infección anterior y que

persiste después del tratamiento. Suele comenzar de nuevo el cuadro clínico antes de cuatro semanas una vez finalizado el tratamiento previo [8, 23].

La **reinfección** es una infección originada por un nuevo germen no relacionado con el anterior y suele aparecer unas dos- cuatro semanas después de finalizado el tratamiento de la infección previa [8, 9]

La sintomatología de la cistitis aguda puede mejorar e incluso desaparecer especialmente si se toman abundantes líquidos para conseguir una diuresis elevada. También pueden ocurrir curaciones espontáneas, aunque son poco frecuentes [8, 23].

SÍNDROME URETRAL

Se define como la presencia, generalmente en una mujer joven, de disuria y polaquiuria con leucocituria de diferente grado, incluso piuria, pero con urocultivos negativos o como mucho una bacteriuria no significativa ($< 10^3$ colonias/ml). En la mujer joven, en la mayoría de las ocasiones se trata de una infección uretral por gérmenes de transmisión sexual como la *Chlamydia trachomatis*, el *Ureaplasma urealyticum*, la *Neisseria gonorrhoeae* (gonococo) o el *Herpes simple*. En otras ocasiones, más raramente, se trata de bacterias que no crecen en medios habituales, como algunos *Haemophilus*, *Corynebacterium* tipo D_2 , que tienen un crecimiento lento [8, 23].

PROSTATITIS

La prostatitis aguda se caracteriza por la aparición aguda o lentamente progresiva, de dolor perineal o lumbar, asociado a disuria y fiebre. Algunos pacientes refieren dolor en la eyaculación. En el sedimento se detecta leucocituria y/o piuria y urinocultivo positivo. A veces el cultivo de orina es negativo por lo que será necesario recurrir a cultivar una muestra de secreción prostática obtenida mediante masaje. El tacto rectal es doloroso y muestra una próstata agrandada y dolorosa. La prostatitis crónica puede ser asintomática y se debe sospechar su existencia en los casos de varones con ITU recurrentes [8, 23].

PIELONEFRITIS AGUDA

Es la infección aguda del parénquima renal casi siempre de origen ascendente. Una diseminación hematológica de *Staphylococcus aureus* también puede dar origen a una pielonefritis con formación de abscesos corticales. Puede haber una propensión familiar hereditaria a presentar este proceso [24-26].

Es un cuadro de diagnóstico eminentemente clínico: dolor lumbar sordo, continuo e in crescendo lentamente, generalmente unilateral, fiebre generalmente elevada, escalofríos, afectación del estado general con puñopercusión lumbar positiva, y síndrome cistítico acompañante que no siempre está presente, o que incluso ha tenido lugar unos días antes [24, 25, 27].

Los datos de laboratorio muestran una leucocitosis con desviación izquierda, piuria, cilindros leucocitarios y con distintos grados de hematuria generalmente microhematuria. Ante una pielonefritis es obligatoria la recogida de urocultivos y hemocultivos [25-27].

Las **complicaciones** de la pielonefritis aguda son [24-27]:

- **Nefritis Intersticial Bacteriana Aguda (NIBA)**, que consiste en una supuración intersticial renal con gran infiltrado leucocitario y áreas de necrosis, semejantes a microabscesos, pero sin confluir entre sí. Aparecen en pacientes con infecciones particularmente agresivas y resistentes al tratamiento. El escáner muestra áreas hipodensas parcheadas y en la gammagrafía con DMSA se observa que esas áreas captan mal el radiotrazador. En ocasiones, progresa hasta la formación de un absceso que requiere drenaje. La NIBA difusa puede ser refractaria al tratamiento médico y requerir entonces nefrectomía.
- **Necrosis papilar** en diabéticos, alcohólicos, inmunodeprimidos. Grave y de mal pronóstico.
- **Absceso renal/perirrenal**. Exige drenaje quirúrgico.
- **Sepsis**, que puede acompañarse de shock y fallo multiorgánico con pronóstico particularmente grave.

La mala evolución de las ITU complicadas y recurrentes que presentan diferentes episodios de pielonefritis aguda en su evolución, pueden conducir a una **pielonefritis crónica** por daño renal

crónico cicatricial y que generalmente después de una larga evolución suelen originar hipertensión e insuficiencia renal. La causa más frecuente es la nefropatía por reflujo en la infancia. Es un diagnóstico eminentemente radiológico, en el que mediante diferentes técnicas de imagen se puede poner de manifiesto la asimetría del tamaño renal con abundantes cicatrices que deforman el contorno renal. Existe leucocituria, cilindros leucocitarios, proteinuria inferior a un gramo y el urocultivo suele ser negativo la mayoría de las veces. En el momento del diagnóstico puede haber ya cierto deterioro de la función renal [24-27].

ABSCESO RENAL. ABSCESO PERINEFRÍTICO

El absceso renal puede formarse por vía hematológica en pacientes que presentan una sepsis por *Staphylococcus aureus* (endocarditis, abuso de drogas endovenosas) aunque lo más frecuente es que se trate de una infección ascendente por gramnegativos, en pacientes que además presentan anomalías en su vía urinaria: obstrucción, cálculos, vejiga neurógena. Los abscesos pueden abrirse al espacio perinefrítico o a la vía urinaria. El tratamiento consiste en el drenaje percutáneo o quirúrgico (Figura 2) [24-27].

Infeción del tracto urinario (ITU)

Características

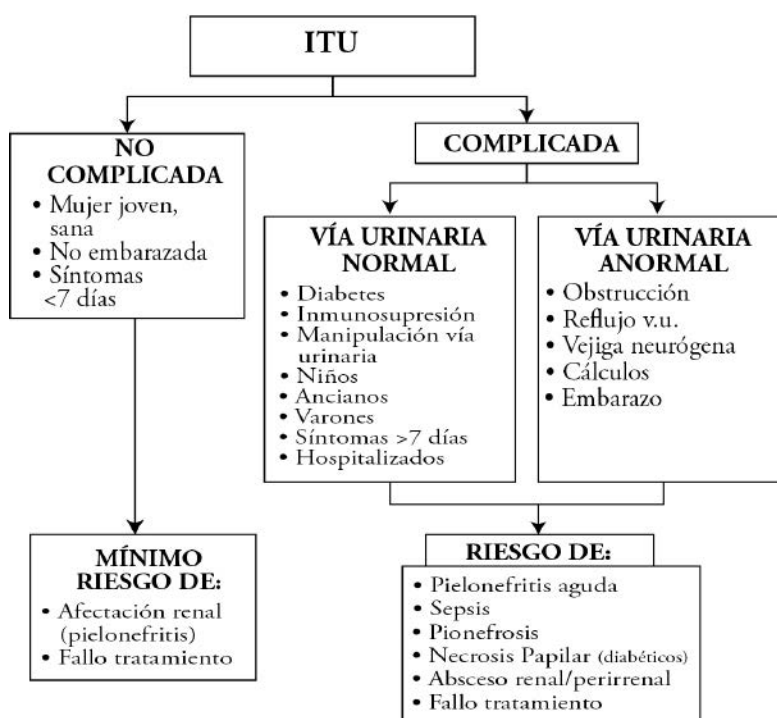


Figura 2. Características de las ITU (Fuente: elaboración propia).

LA INFECCIÓN URINARIA EN EL PACIENTE MAYOR

La infección es la primera causa de muerte en más del 30% de la población mayor de 65 años siendo la urinaria la segunda infección más frecuente solo superada por las de vías respiratorias.

Tiene un marcado impacto sobre la morbilidad e incrementa el descontrol de enfermedades conocidas y empeora el grado funcional del paciente frágil. La incidencia es de un 10% en las mujeres y de un 5,6% en los hombres, que debe multiplicarse por 3 en los casos de personas ingresadas

en diferentes instituciones. Los gérmenes más habituales son *E. coli* y *Proteus* en las mujeres y *E. coli* y *Staphylococcus epidermidis* en los hombres. Son muy frecuentes las cepas multirresistentes entre todas las causantes de infecciones urinarias [28-30].

Entre los mecanismos favorecedores predominan las anomalías de la vía urinaria (especialmente problemas prostáticos en el hombre e incontinencia en la mujer) además de los derivados de la llamada inmuno senescencia (alteración de la respuesta inmune, alteraciones relacionadas con la barrera natural que representan las mucosas, cambios en la inmunidad celular y humoral, reducción en la producción de inmunoglobulinas y de células B entre otros) [28-30].

Aunque la mayoría de las infecciones suelen ser asintomáticas, la clínica, cuando se presenta, es similar a la de los adultos. Sin embargo, no es infrecuente la ausencia de fiebre, ya que los mecanismos que controlan la termorregulación se encuentran alterados. A veces son el empeoramiento de un problema o enfermedad coexistente (descontrol de una diabetes, una fibrilación auricular, una incontinencia, una caída sin causa aparente, incremento del deterioro cognitivo) o **el deterioro del grado funcional** del paciente, los únicos síntomas indicadores de una infección urinaria [28, 29].

Existe actualmente la opinión de no tratar la bacteriuria asintomática, especialmente en los pacientes portadores de catéter urinario, a menos que produzcan síntomas. La profilaxis continuada o intermitente con antibióticos o quimioterápicos en los casos de comorbilidades asociadas o evidente deterioro de la inmunidad, han proporcionado buenos resultados, a pesar del riesgo evidente de las multirresistencias, así como la utilización de zumo de arándano rojo y de probióticos orales con alto contenido en lactobacilos como preventivos de infección urinaria [28-30].

Las vacunas no han mostrado ser útiles en este grupo de pacientes. Es necesario conocer el grado de función renal del paciente a la hora de establecer el tratamiento antibiótico, así como las posibles interacciones con alguno de los medicamentos que toma habitual y necesariamente el paciente en razón de sus comorbilidades [28-30].

7. TRATAMIENTO

Como **medidas preventivas útiles** en todo tipo de infección urinaria, conviene recomendar [31]:

- Aumentar la ingesta de líquidos (≥ 1.5 litros de agua al día)
- No retrasar la evacuación de la orina
- Combatir activamente el estreñimiento.
- Priorizar la ducha frente al baño
- Lavado de la región perineal después de la deposición, desde delante hacia atrás. Jabón pH neutro.
- Micción y lavado después de relaciones sexuales. Jabón pH neutro.
- Evitar el uso de espermicidas y diafragma.
- En la mujer postmenopáusica indicar el uso de pomadas de estrógenos.
- Uso de probióticos orales con alto contenido en lactobacillus y de arándanos rojos regularmente.

ITU NO COMPLICADA (LA LLAMADA CISTITIS SIMPLE)

Ante una clínica compatible con un episodio de ITU, generalmente en una paciente mujer joven sin otra patología acompañante, es suficiente con recurrir a la detección de piuria y a la presencia de nitritos con la correspondiente tira reactiva, para iniciar un tratamiento empírico de dosis única o de corta duración (3 días). Hay evidencias clínicas de que el tratamiento corto (3 días) es más eficaz [23, 32].

Debido al aumento de las resistencias **no se recomiendan** los tratamientos con fluoroquinolonas y aminopenicilinas betalactámicas como primera opción [23, 32].

En el **tratamiento corto (3 días)** podríamos escoger una de las siguientes opciones [23, 32]:

- Cotrimoxazol (160/800): 2 comprimidos cada 12 horas
- Nitrofurantoína 100 mg cada 12 horas
- Amdinocilina (pivmecilinam): 200 mg cada 8 horas.
- Fosfomicina 2g cada 24 horas

La ampicilina/sulbactam, amoxicilina/clavulánico y las cefalosporinas son poco eficaces en los tratamientos cortos. Si las circunstancias o el caso particular aconsejasen un tratamiento con

dosis única, escogeríamos una de las siguientes opciones [23, 32]:

- Cotrimoxazol: 5 comprimidos
- Fosfomicina: 3 gramos.

En caso de alergia o intolerancia a los medicamentos anteriormente expuestos se podría utilizar [23, 32]:

- Cefixima 400 mg por día
- Amoxicilina/clavulánico (500/125) cada 8 horas

En las mujeres, sobre todo jóvenes en edad fértil, con episodios de infecciones urinarias no complicadas, son comunes las recurrencias y siendo las reinfecciones más frecuentes que las recidivas [32].

En las **recidivas** la clínica reaparece entre las dos y cuatro semanas después de terminado el tratamiento del episodio anterior. Se detecta el mismo germen del episodio anterior. Después del segundo o tercer episodio se debe realizar un sedimento y urocultivo, siempre y cuando no se haya efectuado anteriormente. En la espera del resultado se aconseja iniciar tratamiento con el mismo fármaco utilizado anteriormente. Si el cultivo es positivo debemos mantener el tratamiento según el resultado del antibiograma durante un mínimo de 7 días y un máximo de 14 días. De aparecer una nueva recidiva, estaría indicado un estudio de las vías urinarias y otro ginecológico, para descartar anomalías anatómicas o funcionales en alguno de estos territorios. Si los estudios fuesen normales, estaría indicado un tratamiento prolongado erradicador de 4-6 semanas de duración según el antibiograma [32-34].

Es frecuente que tras la primera recidiva se observe un urocultivo estéril con leucocituria en el sedimento (piuria estéril). La mayoría de las veces se va a tratar de un **síndrome uretral**, producido frecuentemente por *Chlamydia* y más raramente por *Ureaplasma*. Se trata generalmente de mujeres jóvenes activas sexualmente. El tratamiento empírico se efectuaría con Doxiciclina (100-200 mg cada 12 horas) durante 7-10 días. De tener pareja estable, sería conveniente someterla también a tratamiento. Si existen dudas sobre el diagnóstico, se debería de confirmar mediante ELISA en frotis vaginal y uretral [32-34].

Tras una cistitis simple, la **reinfección** por otro germen aparece típicamente después de un mes de concluido el episodio anterior. No es

necesario, en principio, practicar urocultivo y sedimento salvo en pacientes complicados o con comorbilidades. Usaremos las tiras reactivas para su diagnóstico. Su manejo terapéutico es diferente según la frecuencia de las reinfecciones [34]:

- Cuando las reinfecciones son infrecuentes (3-4 episodios anuales) el tratamiento es el mismo de las cistitis simples no complicadas: tratamiento empírico corto de 3 días o dosis única según cada caso.
- Cuando las reinfecciones son frecuentes (más de 3-4 episodios por año), se debe de tratar el episodio actual como el de una cistitis simple y continuar con una dosis profiláctica de antibiótico durante 6-12 meses. En estos, casos antes de iniciar un tratamiento tan prolongado, es conveniente efectuar un urocultivo y sedimento, a fin de seleccionar el antibiótico correcto. La dosis a administrar suele ser la tercera parte de la dosis total y a suministrar por la noche (por ejemplo, un comprimido de cotrimoxazol, de norfloxacin o de nitrofurantoína).

En los episodios de **cistitis simples** (ITU no complicadas) en pacientes con complicaciones asociadas y en ausencia de criterios de afectación renal, se debe de hacer urocultivo y sedimento, iniciar tratamiento empírico y después continuar el tratamiento según el antibiograma durante 7-14 días. Es recomendable efectuar un urocultivo de control una vez concluido el tratamiento [33, 35].

Las **ITU en el varón** deben de considerarse complicadas por el riesgo de invasión hemática. En el hombre joven, debe de asumirse que se acompañan de **prostatitis**, y en este sentido debe de solicitarse siempre un cultivo y sedimento. Se recomienda utilizar cotrimoxazol o quinolonas como primera opción ya que ambas alcanzan altas concentraciones en el tejido prostático siempre que el patrón de resistencias locales lo permita. En caso contrario debemos seguir sus indicaciones. El tratamiento se debe de prolongar 4-6 semanas [33, 35].

Si la clínica de prostatitis aguda es evidente y se acompaña de fiebre elevada y afectación general, se debe comenzar con tratamiento endovenoso incluyendo un aminoglucósido (gentamicina 240 mg al día), una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, 2 g al día) o una quinolona

(ciprofloxacino, 200 mg al día) entre los antibióticos a utilizar. Puede ser incluso necesaria la hospitalización [33, 35].

Una pequeña proporción de hombres tiene una **cistitis simple** similar a las de las mujeres. Los factores de riesgo en la mayoría de estos casos son el coito anal, fimosis no circuncidada y

relaciones con mujer con una ITU. Una vez descartada la participación prostática mediante tacto rectal, se suele efectuar tratamiento empírico con cotrimoxazol o una quinolona como alternativa durante una semana como mínimo (Figura 3) [33, 35].

Infección del tracto urinario (ITU)

TRATAMIENTO:

ITU no complicada (cistitis simple)

Medidas preventivas de infección urinaria

Corta Duración (3 días)

- **Cotrimetoxazol: 2 comp/ 12 horas**
- **Nitrofurantoina: 100 mg / 12 horas**
- **Amdinomicilina: 200mg / 8 horas**
- **Fosfomicina: 2 g cada 24 horas**

Ante alergia o intolerancia

- **Amoxicilina-Clavulánico: (500-125) cada 8 horas**
- **Cefixima: 400 mg cada día**

Dosis Única

- **Cotrimetoxazol : 5 comprimidos**
- **Fosfomicina: sobre de 3 g**

Figura 3. Tratamiento y profilaxis de las ITU no complicadas (Fuente: elaboración propia).

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

Se define como la presencia en dos ocasiones sucesivas de bacteriuria sin presencia de síntomas clínicos. Sus criterios han sido definidos con anterioridad (IDSA 2005). Se trata de una contaminación. Hallazgo común en mujeres sanas jóvenes premenopáusicas (1-5%), en ancianos (4-19%), diabéticos (1-27%), embarazadas (2-10%), hasta más del 50% en mayores institucionalizados y pacientes con lesión medular y el 100% de los pacientes con catéter permanente. El uso indiscriminado, y sin el adecuado control, de antibióticos en su tratamiento, ha contribuido a la creación de resistencias bacterianas, sin un claro beneficio a la hora de evitar la infección urinaria sintomática y sus posibles complicaciones.

Hoy día existe consenso sobre dónde y cuándo hacer screening y tratamiento de la bacteriuria asintomática. Se ha demostrado que la bacteriuria asintomática sólo debe de tratarse con antibióticos en alguna de las siguientes situaciones [36-38]:

- Embarazo (30-40% desarrollarán una pielonefritis aguda sin tratamiento).
- Previo a la realización de exploraciones urológicas.
- Desarrollo de síntomas claros de infección en casos de bacteriuria conocida.

Se tratarían en principio **como una cistitis simple**.

En ocasiones la persistencia en el tiempo a pesar de los sucesivos tratamientos obliga a instaurar

un tratamiento profiláctico de larga duración. Se recomienda [36-38]

- Cotrimoxazol, la dosis habitual en toma nocturna (3-6 meses)
- Nitrofurantoína 50-100 mg toma nocturna (3-6 meses)
- Cefaclor 250 mg al día o cefixima 400 mg al día en las gestantes
- Fosfomicina 3g cada 10 días (3-6 meses) o postcoital.
- Mantener una diuresis diaria elevada y combatir activamente el estreñimiento.
- Uso de arándanos rojos y probióticos orales.
- En los pacientes con vida sexual activa se sugiere además no usar cremas espermicidas, ni utilizar diafragma y lavado de sus partes íntimas con agua templada y jabón con pH neutro.

INFECCIONES URINARIAS RECURRENTES

Entre un 10-20% de las pacientes de cualquier edad que han presentado previamente algún episodio de ITU, presentarán recurrencias de sus infecciones. Se considera recurrencia el presentar ≥ 2 infecciones en los últimos 6 meses o ≥ 3 infecciones en un año. Producen gran impacto social y cuantiosos gastos en medicamentos. La mayoría (>80%) de las veces se trata de una reinfección. La distribución de gérmenes es la misma que la de las ITU no hospitalarias [39].

Existe gran controversia sobre cómo tratar adecuadamente a estas pacientes. El tratamiento antibiótico repetitivo origina cepas multirresistentes cada vez más difíciles de tratar [39]. Hoy día se hace cada vez más énfasis en el **tratamiento preventivo** basado en las siguientes medidas:

Zumo de arándanos rojos a tomar como bebida o como polvo concentrado en cápsulas o tabletas (Urell®). Su acción la ejerce principalmente a través de una pro-anticonidina que inhibe la adhesión del pili P (filamento presente en la cápsula del *E. coli*) a la mucosa urotelial. La dosis aconsejada es de 35 mg/día a tomar continuamente al menos un mes o por periodos de varios meses intercalados con descansos. Existen evidencias clínicas que muestran la disminución significativa de episodios de ITU. No existe todavía acuerdo sobre la dosis y el tiempo de duración del tratamiento [40].

Uso de vacunas antibacterianas. Es otra alternativa. Experiencias recientes se centran en dos tipos diferentes de vacuna [41, 42].

Vacuna vaginal (Solco Urovac®): Células completas que contienen al menos 10 cepas de gérmenes uropatógenos humanos (cepas de *E. coli*, *Proteus mirabilis* y *morganii*, *Enterococcus faecalis* y *Klebsiella pneumoniae*) que se utilizó en principio por vía parenteral y hoy día por vía vaginal mediante óvulos. Se usarían 6 dosis, las tres primeras semanalmente y las otras tres mensuales. Disminución de más de un 75% de los episodios, mayor porcentaje en las pacientes premenopáusicas [41, 42].

Vacuna oral (Uro-Vaxom®): Vacuna oral compuesta de extractos proteicos liofilizados (inmunoestimulantes) provenientes de 18 cepas de *E. coli* uropatógenos. Una cápsula diaria tres meses, seguido de una cápsula los diez primeros días de los siguientes tres meses sucesivos. Disminución de más del 85% de episodios de ITU [41, 42].

El uso de vacunas parenterales compuestas por FmH de tipo 1 presentes en los pili de *E. coli* en monos y ratones producen el bloqueo de la adhesión bacteriana a la mucosa urinaria. Han dado buenos resultados en monos y ratones. Estos estudios deberían llevar al desarrollo de una vacuna humana [43].

Profilaxis con probióticos (*Lactobacillus*) cuya función es restaurar los lactobacilos vaginales y urinarios, oponiéndose a la acción de los patógenos urinarios. Poseen un gran efecto inhibitorio sobre *E. coli*. Existen preparados de uso vaginal (1-2 óvulos semanales) y oral (cápsulas diarias) [44].

Instilaciones vesicales de ácido hialurónico o de condroitinsulfato, con la idea de reparar el urotelio y mejorar la defensa de la propia mucosa. Han sido utilizados en casos muy concretos de cistitis intersticial, cistitis por radiación o actínicas y vejiga hiperactiva. No hay evidencias para su uso sistemático [42].

Cuando las medidas generales y la profilaxis no antibiótica no han sido exitosas y los episodios se continúan con las lógicas molestias para las pacientes que en su inmensa mayoría y estadísticamente, se trata casi siempre de mujeres, y con clara relación con su actividad sexual [42].

Se pueden utilizar dos pautas [39, 42]:

- Dosis antibiótica postcoito: Nitrofurantoína 50 mg, Fosfomicina 2 g, Cotrimoxazol 1 comp.
- Dosis baja diaria durante 3-6 meses. Se recomienda: Nitrofurantoína 50-100 mg al día. Fosfomicina sobre de 3 g cada 10 días. Cotrimoxazol (400/80) dosis única diaria. Se recomienda tomarlos por la noche.
- En las embarazadas se recomiendan las cefalosporinas: cefalexina 250 mg, Cefaclor 250 mg, cefixima 400 mg. Dosis diarias preferentemente nocturnas.

PIELONEFRITIS/CISTITIS ENFISEMATOSA

Viene definida por la presencia de gas en el tejido y vías urinarias. La diabetes y las obstrucciones de la vía urinaria son los más importantes factores de riesgo. *Klebsiella pneumoniae* y *E. coli* son los más frecuentes. Drenaje del gas y pus si lo hubiera, tratamiento antibiótico por vía parenteral (como en la pielonefritis aguda complicada) y resolución de la obstrucción si fuese el caso. En ocasiones se impone la nefrectomía. Su pronóstico es grave [33, 35].

ITU POR CANDIDA. CISTITIS. PIELONEFRITIS

Ha aumentado considerablemente su incidencia en los últimos años. Especialmente en los pacientes diabéticos, con anomalías anatómicas o funcionales de la vía urinaria, aquellos con sondaje prolongado, que han recibido tratamiento antibiótico prolongado, pacientes con neoplasias e inmunodeprimidos de todo tipo. *Candida albicans* es la más frecuente (> 70%) y *Candida glabrata* (10-15%). A veces se asocia a una infección bacteriana. Causa muy rara de pielonefritis enfisematosa [33, 35].

En estos casos se recomienda [33, 35]:

- Retirada de catéteres, cese del uso de antibióticos de amplio espectro y reducción de la inmunosupresión.
- La candiduria asintomática rara vez requiere tratamiento. En trasplantados renales e inmunodeprimidos valorar caso a caso. En aquellos que van a ser sometidos a una exploración urológica, se recomienda fluconazol (3-6 mg/kg/día oral) o anfotericina B (0,3-0,6 mg/kg/

día endovenoso) dos o tres días antes y después del procedimiento.

- Retirada de la sonda urinaria y, si fuese necesaria, implantación de una nueva sonda de tres vías para mantener un lavado continuo con anfotericina B durante al menos 10 días (0,3-0,6 mg/kg de peso y día).
- Tratamiento con fluconazol (3-6 mg/kg y día) durante al menos 10-14 días. Si no hay respuesta, se recomienda la asociación anfotericina B a dosis bajas y flucitosina (100 mg/kg y día, fraccionada en cuatro dosis) durante 2 semanas.
- Sus complicaciones principales son la formación de abscesos y bolos de hongo que pueden requerir solución quirúrgica.
- El uso solo de la anfotericina B no es recomendable ya que, si bien es muy eficaz, su efecto es transitorio. Tampoco el uso de las formulaciones lipídicas, que penetran mal en el tejido renal y no alcanzan concentraciones adecuadas en la orina.

PIELONEFRITIS AGUDA

Cuadro de diagnóstico eminentemente clínico. La actitud debe de ser diferente si se trata de un caso con criterios de ITU no complicada y de aquellos pacientes con una ITU complicada. En ambas situaciones es obligada la práctica de sedimento, urocultivo y hemocultivo. La bacteriemia positiva añade gravedad al pronóstico y varía la actitud terapéutica [33, 35].

En el paciente con criterios de **pielonefritis por ITU no complicada** deberemos proceder [33, 35]:

- Vigilancia en urgencias durante 6-12 horas. Iniciar tratamiento antibiótico. A veces la atención puede ser domiciliaria.
- Tratamiento antibiótico empírico hasta conocer el antibiograma y ante un **cuadro leve y con tolerancia oral**, comenzar como primera opción con cefalosporinas de 3ª Generación (cefixima 400 mg al día durante 7-10 días, cefpodoxima 200 mg cada 12 horas durante 7-10 días, ceftibuteno 400 mg al día durante 7-10 días). Como segunda opción las quinolonas (levofloxacino, ciprofloxacino) un comprimido cada 12 horas (siempre de

preferencia si se trata de un varón) o amoxicilina-clavulánico, un comprimido cada 6-8 horas. Analgésico-antiinflamatorio si se precisa. De existir alergia o intolerancia recurrir al cotrimoxazol o un betalactámico, hasta saber el resultado del urocultivo. Es necesario consultar las tablas de resistencias locales y seguir sus recomendaciones.

- Cuando **no hay tolerancia oral o el cuadro es más severo**, comenzar con un aminoglucósido (gentamicina 3-5 mg/kg/día en una dosis) o una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona 1-2 g/24 horas) por vía intramuscular o intravenosa. Mantenerlo hasta que haya tolerancia oral, continuando con el mismo o similar antibiótico u otro antibiótico según el antibiograma. Duración dos semanas.
- Si el cuadro es leve, el enfermo puede ser dado de alta con tratamiento oral para ser controlado en la Consulta Externa en 3-5 días.
- En casos más severos con afectación del estado general, fiebre muy elevada e intolerancia digestiva (vómitos, diarrea), se procederá a la hospitalización.
- La duración del tratamiento nunca será inferior a las 2 semanas. Cultivo de control al terminar el tratamiento.
- Si el hemocultivo fuese positivo, el tratamiento debería prolongarse hasta las 4 semanas y usar la vía intramuscular o intravenosa no menos de una semana. Se debe de efectuar un cultivo de orina de control al concluir el tratamiento.
- Si se tratase de un segundo o más episodio de un mismo paciente, será necesario proceder a un estudio ginecológico y de su vía urinarias.

En paciente con **pielonefritis por ITU complicada** por la existencia de patología asociada o anomalías anatómicas o funcionales de la vía urinaria, se recomienda la hospitalización. Se solicitará urocultivo y hemocultivo [33, 35].

El tratamiento inicial a la espera del resultado de los cultivos debe incluir cefalosporina de

tercera generación (cefotaxima 1g/12 horas, cubre al enterococo) más un aminoglucósido (gentamicina 3-5 mg/kg/día). En los casos más graves se puede recurrir a un betalactámico de amplio espectro (imipenem, piperacilina/tazobactam). La duración total del tratamiento no debe ser menor de 4 semanas. A partir de los 10-14 días y si la evolución es buena, apreciándose clara mejoría, se puede pasar a la vía oral con cefalosporina de 3ª generación u otro antibiótico según el antibiograma [33, 35].

En cualquier caso, si el hemocultivo fuese positivo, el tratamiento endovenoso se prolongaría no menos de 2 semanas, pudiendo prolongarse según cada caso y cada evolución y el tratamiento durará en total no menos de 4 semanas [33, 35].

Se trate de una pielonefritis complicada o no, si con el tratamiento no se aprecia mejoría dentro de las primeras 72 horas, o se produce un agravamiento de la situación clínica, se debe de valorar la posible existencia de un germen resistente, obstrucción de la vía urinaria, nefritis intersticial bacteriana aguda e incluso necrosis papilar. En estos casos se debe de revisar el tratamiento antibiótico y realizar urgentemente estudios radiológicos (ecografía, TAC, urografía) También se debe tener en cuenta la función renal del paciente para un cálculo correcto de las dosis de los antibióticos y analgésico-antiinflamatorios a administrar (Figura 4) [33, 35].

Es importante resaltar que el modus operandi apenas ha variado a lo largo de los últimos tiempos. Si ha cambiado y cambiará, los medios utilizados para combatir estos procesos infecciosos origen de las diferentes situaciones clínicas. Es imprescindible conocer los boletines informativos sobre las cepas locales y sus resistencias, así como sus recomendaciones. Esta información es facilitada por los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva de cada Centro Sanitario donde se encuentran las recomendaciones particulares de los Programas de Optimización del uso de Antibióticos (PROA).

Infección del tracto urinario (ITU)

TRATAMIENTO:

Pielonefritis no complicada:

Vigilancia en urgencias o domicilio durante 6-12 horas.

Cuadro clínico leve y con tolerancia oral

Como primera opción

Cefalosporina oral de 3ª generación : Cefixina, Cefpodoxina, Cefitibuteno durante 7-10 días

**Como segunda opción: Levofloxacino/ciprofloxacino
Amoxicilina/clavulanico**

Cuadro severo y sin tolerancia oral:

Hospitalización.

Vía parenteral:

**gentamicina 3-5 mg/Kg/día +
ceftriazona 1-2 g/día. (cefalosponina 3ª generación)**

Duración nunca < a 2 semanas. Cultivo de control siempre

Con HEMOCULTIVO + /4 semanas con 2 endovenosas

Figura 4. Tratamiento pielonefritis no complicada (Fuente: elaboración propia)

ANEXO ABREVIATURAS

Ig: inmunoglobulina

ITU: infección del tracto urinario

NIBA: Nefritis Intersticial Bacteriana Aguda

PROA: Programas de Optimización del uso de Antibióticos

TAC: tomografía axial computarizada

BIBLIOGRAFÍA

1. Bacheller, C.D. and J.M. Bernstein, *Urinary tract infections*. Med Clin North Am, 1997. **81**(3): p. 719-30.
2. Gupta, K. and B. Trautner, *In the clinic. Urinary tract infection*. Ann Intern Med, 2012. **156**(5): p. ITC3-1-ITC3-15; quiz ITC3-16.
3. *Recommended terminology of urinary-tract infection. A report by the members of the Medical Research Council Bacteriuria Committee*. Br Med J, 1979. **2**(6192): p. 717-9.
4. Foxman, B., *Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs*. Dis Mon, 2003. **49**(2): p. 53-70.
5. Hilt, E.E., et al., *Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder*. J Clin Microbiol, 2014. **52**(3): p. 871-6.
6. Aragón, I.M., et al., *The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease*. Eur Urol Focus, 2018. **4**(1): p. 128-138.
7. Foxman, B., *The epidemiology of urinary tract infection*. Nat Rev Urol, 2010. **7**(12): p. 653-60.
8. Foxman, B., *Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden*. Infect Dis Clin North Am, 2014. **28**(1): p. 1-13.
9. Hooton, T.M., et al., *Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis, 2010. **50**(5): p. 625-63.

10. Nicolle, L.E., *Catheter associated urinary tract infections*. Antimicrob Resist Infect Control, 2014. **3**: p. 23.
11. Zhu, Z., et al., *Antimicrobial strategies for urinary catheters*. J Biomed Mater Res A, 2019. **107**(2): p. 445-467.
12. Caljouw, M.A., et al., *Predictive factors of urinary tract infections among the oldest old in the general population. A population-based prospective follow-up study*. BMC Med, 2011. **9**: p. 57.
13. Kalinderi, K., et al., *Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem*. J Obstet Gynaecol, 2018. **38**(4): p. 448-453.
14. Moore, E.E., et al., *Sexual intercourse and risk of symptomatic urinary tract infection in post-menopausal women*. J Gen Intern Med, 2008. **23**(5): p. 595-9.
15. Flores-Mireles, A.L., et al., *Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options*. Nat Rev Microbiol, 2015. **13**(5): p. 269-84.
16. Sheinfeld, J., et al., *Association of the Lewis blood-group phenotype with recurrent urinary tract infections in women*. N Engl J Med, 1989. **320**(12): p. 773-7.
17. Ashraf, M.S., et al., *Diagnosis, Treatment, and Prevention of Urinary Tract Infections in Post-Acute and Long-Term Care Settings: A Consensus Statement From AMDA's Infection Advisory Subcommittee*. J Am Med Dir Assoc, 2020. **21**(1): p. 12-24.e2.
18. Nicolle, L.E., et al., *Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults*. Clin Infect Dis, 2005. **40**(5): p. 643-54.
19. Jump, R.L.P., et al., *Infectious Diseases in Older Adults of Long-Term Care Facilities: Update on Approach to Diagnosis and Management*. J Am Geriatr Soc, 2018. **66**(4): p. 789-803.
20. Grigoryan, L., B.W. Trautner, and K. Gupta, *Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review*. Jama, 2014. **312**(16): p. 1677-84.
21. Devillé, W.L., et al., *The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy*. BMC Urol, 2004. **4**: p. 4.
22. Ibars, M., et al., *Manejo general y extrahospitalario del paciente con infección urinaria: valoración clínica, pruebas complementarias, criterios diagnósticos y terapéuticos, empleo empírico de antibióticos, criterios de derivación a atención especializada*. Medicina: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, 2010. **10**(52): p. 3509-3514.
23. Hooton, T.M., *Clinical practice. Uncomplicated urinary tract infection*. N Engl J Med, 2012. **366**(11): p. 1028-37.
24. Craig, W.D., B.J. Wagner, and M.D. Travis, *Pyelonephritis: radiologic-pathologic review*. Radiographics, 2008. **28**(1): p. 255-77; quiz 327-8.
25. Hirose, Y. and H. Kaida, *Emphysematous Pyelonephritis*. N Engl J Med, 2016. **375**(17): p. 1671.
26. Lundstedt, A.C., et al., *Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection*. J Infect Dis, 2007. **195**(8): p. 1227-34.
27. Johnson, J.R. and T.A. Russo, *Acute Pyelonephritis in Adults*. N Engl J Med, 2018. **378**(1): p. 48-59.
28. Nicolle, L.E., *Urinary Tract Infections in the Older Adult*. Clin Geriatr Med, 2016. **32**(3): p. 523-38.
29. Cortes-Penfield, N.W., B.W. Trautner, and R.L.P. Jump, *Urinary Tract Infection and Asymptomatic Bacteriuria in Older Adults*. Infect Dis Clin North Am, 2017. **31**(4): p. 673-688.
30. Stamm, W.E. and T.M. Hooton, *Management of urinary tract infections in adults*. N Engl J Med, 1993. **329**(18): p. 1328-34.
31. González-Chamorro, F., et al., *[Urinary tract infections and their prevention]*. Actas Urol Esp, 2012. **36**(1): p. 48-53.
32. Gupta, K., et al., *International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases*. Clin Infect Dis, 2011. **52**(5): p. e103-20.
33. Bader, M.S., et al., *Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents*. Postgrad Med, 2020. **132**(3): p. 234-250.
34. Prieto, L., et al., *Consensus document of the Spanish Urological Association on the management of uncomplicated recurrent urinary tract infections*. Actas Urol Esp, 2015. **39**(6): p. 339-48.
35. Kunin, C.M., *Urinary tract infections in females*. Clin Infect Dis, 1994. **18**(1): p. 1-10; quiz 11-2.
36. Köves, B., et al., *Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology Urological Infection Guidelines Panel*. Eur Urol, 2017. **72**(6): p. 865-868.
37. Cai, T. and R. Bartoletti, *Asymptomatic bacteriuria in recurrent UTI - to treat or not to treat*. GMS Infect Dis, 2017. **5**: p. Doc09.
38. Nicolle, L.E., *The Paradigm Shift to Non-Treatment of Asymptomatic Bacteriuria*. Pathogens, 2016. **5**(2).
39. Asadi Karam, M.R., M. Habibi, and S. Bouzari, *Urinary tract infection: Pathogenicity, antibiotic resistance and development of effective vaccines against Uropathogenic Escherichia coli*. Mol Immunol, 2019. **108**: p. 56-67.

40. Jepson, R.G., G. Williams, and J.C. Craig, *Cranberries for preventing urinary tract infections*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **10**(10): p. Cd001321.
41. Naber, K.G., et al., *Immunoactive prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a meta-analysis*. Int J Antimicrob Agents, 2009. **33**(2): p. 111-9.
42. Beerepoot, M.A., et al., *Nonantibiotic prophylaxis for recurrent urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Urol, 2013. **190**(6): p. 1981-9.
43. Langermann, S. and W.R. Ballou, Jr., *Vaccination utilizing the FimCH complex as a strategy to prevent Escherichia coli urinary tract infections*. J Infect Dis, 2001. **183 Suppl 1**: p. S84-6.
44. Akgül, T. and T. Karakan, *The role of probiotics in women with recurrent urinary tract infections*. Turk J Urol, 2018. **44**(5): p. 377-383.

CAPÍTULO 07

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Dra. D^a. KAREN RIVERO GARCÍA
Médico Adjunto Especialista en Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Unidad de Hospitalización de Nefrología y Agudos

1. DEFINICIÓN

La nefropatía diabética (ND) es una de las complicaciones microangiopáticas más graves de la DM, tanto de la tipo 1 como la tipo 2, con afectación renal produciendo proteinuria superior a 300mg/día en ausencia de otra patología renal. Se acompañará, habitualmente de hipertensión arterial y disminución de la función renal. La presencia de retinopatía diabética es un criterio diagnóstico de ND, pero su ausencia no excluye la existencia de ND [1].

La definición clásica de ND realmente incluía un concepto histológico de afectación preferentemente glomerular. Recientemente, la clasificación actualizada por Tervaert C et al 2010, añadió la afectación túbulo-intersticial y/o vascular como formas de lesión renal en el contexto de la DM, por lo que hoy día parece más apropiado hablar genéricamente de «Enfermedad Renal Diabética (ERD)» y reservar el concepto de ND cuando hay documentación histológica de afectación preferentemente glomerular [1].

La ND es en la actualidad la primera causa de insuficiencia renal terminal con requerimiento de tratamiento renal sustitutivo [1].

2. EPIDEMIOLOGÍA

La Diabetes Mellitus (DM) constituye uno de los problemas actuales de salud mundial, debido

al envejecimiento de la población con predisposición genética a padecer la enfermedad, los cambios en el estilo de vida, así como a la obesidad, el tabaquismo y la dieta hipocalórica, entre otros factores [2].

La Diabetes mellitus está incrementando su incidencia y prevalencia de forma creciente en los últimos años. Wild et al hicieron una estimación respecto al número global los de pacientes diabéticos en el mundo, calcularon que pueden llegar a 366 millones de personas en el año 2025, sobre todo a expensas de la DM tipo 2 [2].

En España, estudios recientes han estimado que la prevalencia de la población con DM tipo 1 (DM1) puede calcularse en alrededor del 0,3% de la población total, pero en la DM2 es mucho más alta, próxima a dos millones de personas. Las repercusiones de la DM sobre la salud de la población se basan en una alta prevalencia, que implica un coste socioeconómico muy elevado, por la aparición a lo largo del tiempo de numerosas complicaciones micro y macrovasculares conforme avanza la historia natural de la enfermedad. Todo ello implicará un incremento de la comorbilidad, especialmente cardiovascular (CV), que desembocará en tasas de mortalidad muy elevadas [3].

Entre el 25-40% de los pacientes diabéticos presentarán algún grado de nefropatía a lo largo de su evolución, prevalencia que dependerá de numerosos factores implicados en su patogenia

(genéticos, grado de control de la glucemia, manejo adecuado o no de la presión arterial, dislipemia, tabaquismo, aparición de microalbuminuria o proteinuria), lo que marcará la evolución hacia la nefropatía establecida [3].

La nefropatía diabética en la actualidad es la primera causa de insuficiencia renal crónica terminal con necesidad de tratamiento renal sustitutivo (TRS), según los datos del registro de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y Organización nacional de trasplante (ONT) en el 2012 han puesto en evidencia que la DM fue la causa de que el 24.9% de los pacientes iniciaran TRS. Se ha observado en los últimos años que la DM como causa de ERC-5 se ha estabilizado, probablemente debido a un mejor diagnóstico de la propia DM y a una mejor aplicación de las medidas preventivas y de las recomendaciones de guías de práctica clínica y documentos de consenso existentes. Esa tendencia a la estabilización se recoge en los dos últimos informes anuales del Registro S.E.N.-ONT correspondientes a los años 2017 y 2018, en los que el porcentaje de pacientes con DM y ERC-5 que iniciaron TRS fue del 23,9% y del 24,67 % respectivamente [4].

3. ETIOPATOGENIA

La presencia de hiperglucemia crónica es el hecho determinante en la etiopatogenia y la fisiopatología de la nefropatía diabética (ND). Otros mecanismos patogénicos que participan en el desarrollo de la enfermedad renal diabética son los factores metabólicos, hemodinámicos, profibróticos, inflamatorios, factores genéticos, conducen al desarrollo de la lesión renal, con cambios funcionales y estructurales que estimula los procesos de proliferación e hipertrofia celulares, hasta el establecimiento definitivo de las alteraciones renales que caracterizan los estadios avanzados de la ND [5].

La hiperglucemia es el principal determinante de las complicaciones microvasculares de la diabetes, aumentará la producción de sorbitol, stress oxidativo, con formación final de los productos avanzados de la glucosilación (AGEs) que inducirán diversas alteraciones metabólicas que contribuyen a la activación de citoquinas y de factores de crecimiento, (Tabla 1) que participan de forma activa en los mecanismos lesivos a nivel renal (hiperfiltración, hipertrofia glomerular, proliferación mesangial) [5].

3.1. VÍA ENZIMÁTICA DEL SORBITOL

La vía enzimática del sorbitol o de los polioles (Tabla 1), tiene como primera enzima a la aldosa-reductasa (AR), está presente en diferentes órganos, como el ojo, el riñón y los nervios periféricos, que es responsable de la reducción de la glucosa en sorbitol. Esta vía, que se encuentra usualmente inactiva. En presencia de hiperglucemia y al aumentar los niveles de glucosa intracelular, se activa con la producción creciente de sorbitol, de modo que se inicia su propio proceso metabólico que interfiere con la vía glucolítica normal. La activación de la AR produce daño celular *per se*, además incrementa el daño producido por otros mecanismos, como la activación de la proteína quinasa C (PKC) y la glucosilación proteica [6].

El sorbitol, que difunde difícilmente a través de las membranas celulares, produce un aumento del estrés osmótico intracelular, con el potencial daño tisular por edema celular. Además, se ha sugerido que la oxidación del sorbitol conduce un aumento en la formación de metilglioxal, un precursor de los productos avanzados de la glucosilación (AGE) que activa la PKC, también conduce un aumento de los niveles de NADH (nicotinamida adenin dinucleótido reducido), que favorece la síntesis de diacilglicerol (DAG), lo que ocurre en el daño renal y retiniano, pero no en el neuronal [6].

Vía del sorbitol o de los polioles	Aldosa reductasa, sorbitol deshidrogenasa, fructosa, diacilglicerol.
Proteína quinasa C	Proteína quinasa C- β 2, fibronectina, colágeno IV, TGF- β , fosfolipasa A2.
Productos avanzados de la glicosilación	Glioxal, metilglioxal, 3-dexosiglucosona, hidroximidazolona, pentosidina.
Estrés oxidativo	Peróxido de hidrógeno, NADPH oxidasa, anión superóxido, superóxido dismutasa.
Factores de crecimiento (FC)	Factor de crecimiento transformante- β , FC del endotelio vascular, FC del tejido conectivo.
Sistema renina-angiotensina- aldosterona	Angiotensina II, receptores AT1, aldosterona.
Inflamación	Monocitos, macrófagos, factores quimiotácticos, moléculas de adhesión, citocinas: IL-1, IL-6, IL18, factor de necrosis tumoral α .
Otros	Factores genéticos

Tabla 1. Vías metabólicas y enzimáticas de relevancia en la fisiopatología de la nefropatía diabética (Fuente: adaptado de [5])

3.2. PROTEÍNA QUINASA C

La PKC es una enzima que fosforila diversas proteínas responsables de la transducción de señales intracelulares y participa en la regulación de diversas funciones vasculares, como la contractilidad, la proliferación celular y la permeabilidad vascular. En el contexto de la ND, la isoforma PKC- β 2 es la de mayor interés, dado que en el medio hiperglucémico aumenta su actividad en las células endoteliales, proceso mediado por el aumento en la síntesis de DAG. La PKC- β 2 también activa la fosfolipasa A2 y aumenta la producción de prostaglandina PGE2 y de tromboxano-A2, factores que alteran la permeabilidad endotelial y la respuesta a la angiotensina II (AII) en el músculo liso vascular, fenómenos trascendentes en la génesis del daño renal en la diabetes mellitus (DM) [7].

3.3. PRODUCTOS AVANZADOS DE LA GLUCOSILACIÓN (AGE)

Están aumentados en los pacientes diabéticos, especialmente en aquellos con insuficiencia renal. La AGE es el proceso no enzimático por el cual se produce la unión de azúcares reductores como la glucosa con diversas moléculas como proteínas. La formación de estos productos aumenta en una proporción mayor a la esperable en función de los niveles de glucemia, lo que sugiere que incluso elevaciones moderadas resultarían en

la acumulación sustancial de AGE. Las proteínas modificadas por los AGE pueden encontrarse en diferentes niveles, como el plasma, el compartimento intracelular y en la matriz extracelular; especialmente en la pared arterial, el mesangio, las membranas basales glomerulares, los capilares sanguíneos, la vasculatura retiniana, el cristalino y las fibras nerviosas [8].

La afectación derivada de los AGE se produce por la alteración de la estructura y la función de las proteínas a las que se unen los azúcares, pero también se debe a la unión a receptores específicos que se expresan en diferentes localizaciones, como en podocitos, células endoteliales y musculares lisas, células mesangiales y células epiteliales tubulares. La unión a estos receptores conduce a la generación de especies reactivas de oxígeno, la activación de factores de transcripción como el factor nuclear kappa B (NF κ B), la liberación de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) o la interleucina (IL)-1 y 6, la expresión de moléculas de adhesión y factores de crecimiento, como el TGF- β o el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), y la proliferación de diversas células, como macrófagos, células endoteliales y células del músculo liso arterial [8].

3.4. ESTRÉS OXIDATIVO

La situación en la que existe un exceso de moléculas altamente reactivas con capacidad

oxidante se denomina estrés oxidativo. La hiperglucemia es una situación inductora de estrés oxidativo a través de diferentes mecanismos, como las alteraciones del metabolismo mitocondrial o la estimulación de la vía de la NADPH oxidasa. Por otra parte, la elevada actividad metabólica del riñón determina la generación de una importante cantidad de estas moléculas, entre las que destacan las especies reactivas de oxígeno (ROS), como el peróxido de hidrógeno y el anión superóxido. Esta situación se ha relacionado con fenómenos de peroxidación lipídica, daño de ácidos nucleicos, inducción de factores de transcripción, estimulación de la hipertrofia y proliferación celular, e inducción de apoptosis [9].

En la ND se ha demostrado una relación directa entre la gravedad de la lesión renal y el grado de estrés oxidativo. Así, el daño oxidativo del ADN en pacientes con ND establecida es mayor que el observado en pacientes con microalbuminuria, mientras que los niveles de peroxidación lipídica son mayores en aquellos individuos con un incremento en la excreción urinaria de albumina (EUA) respecto a los normoalbuminúricos. Finalmente, en pacientes con ND se ha evidenciado una reducción de la actividad enzimática de superóxido dismutasa, uno de los principales sistemas de defensa antioxidante [9].

3.5. FACTORES DE CRECIMIENTO

Factor de crecimiento transformante- β (TGF- β)

Es uno de los factores biológicos con mayor capacidad de generación de fibrosis. El papel patogénico de este factor en la ND se fundamenta en la inducción y el mantenimiento de la fibrosis intersticial gracias a su efecto regulador sobre la proliferación celular, así como sobre la síntesis y la degradación de la matriz extracelular. En situación de hiperglucemia mantenida, la hiperinsulinemia y la activación de diferentes vías metabólicas son potenciales inductores de la sobreexpresión de TGF- β , que inicia los fenómenos moleculares que conducirán a la fibrosis intersticial y la esclerosis glomerular [10].

Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF):

Es un potente mediador angiogénico, cuya función principal es la de mantener la integridad

y la viabilidad del endotelio. Los cambios en la tensión de oxígeno, a través de la inducción del factor inducido por hipoxia, son el mecanismo esencial en la regulación transcripcional del VEGF [11].

En el contexto de la DM, diversos elementos, como los AGE, el factor de crecimiento similar a la insulina, el TGF- β , la IL-1 y la IL-6, representan un estímulo para la producción de VEGF. Estudios en biopsias renales de pacientes con ND han demostrado que en las aéreas de glomerulosclerosis existe una disminución de las células que expresan VEGF. Sin embargo, el daño en las células del epitelio visceral va a producir un aumento de la expresión de VEGF local, con el consiguiente aumento de la permeabilidad vascular y una alteración del funcionamiento de la célula endotelial [11].

Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF)

Participa en la regulación de procesos de adhesión, migración, mitogénesis, diferenciación y supervivencia celular. Este factor actúa como mediador de muchos de los efectos del TGF- β , como por ejemplo la inducción de la síntesis de matriz extracelular [11].

El CTGF favorece el daño glomerular a través de un aumento en la producción de proteínas de la matriz extracelular y de la inducción de cambios en la estructura del citoesqueleto. La atenuación de la expresión del CTGF se asocia en modelos animales a una reducción de la expansión de la matriz mesangial y de la glomerulosclerosis y la fibrosis intersticial [11].

3.6. SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

El sistema renina-angiotensina es, posiblemente, el sistema biológico más importante en la patogenia y la fisiopatología de la ND. La angiotensina II (AII) es el principal efector de este sistema, actuando en receptores T1 y a través de la aldosterona. Su acción produce un efecto vasoconstrictor predominante sobre las arteriolas eferentes glomerulares, así como un aumento de la presión intraglomerular y de la presión de filtración. Además de estas acciones hemodinámicas, la AII posee efectos no hemodinámicos, y favorece el crecimiento y la proliferación celular, la inflamación y la fibrosis [12].

Las acciones de la AII se producen a través de la unión a sus receptores tipo 1 (AT1) y tipo 2 (AT2). La activación del receptor AT1 es la que media los efectos deletéreos, como son la vasoconstricción y la hipertrofia vascular y cardíaca, junto a fenómenos inflamatorios, proliferativos y profibróticos. Finalmente, la AII estimula la producción de aldosterona, la cual contribuye a los efectos sobre el riñón en el paciente diabético [12].

3.7. INFLAMACIÓN

En los últimos años se ha demostrado la relación entre inflamación y ND, siendo diversos los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en la patogenia de la ND. Se ha descrito la relación independiente entre la proteína C reactiva (PCR) y la albuminuria en los pacientes diabéticos. Dentro de las moléculas que participan en este escenario, destacan las citocinas inflamatorias como elementos determinantes del daño renal en la ND [13].

Modelos experimentales de ND han demostrado un aumento en la expresión renal de IL-1 que se ha asociado con un incremento en la síntesis de factores quimiotácticos y moléculas de adhesión en las células endoteliales y mesangiales, así como alteraciones hemodinámicas intraglomerulares, disregulación en la síntesis de ácido hialurónico en las células epiteliales tubulares y aumento de la permeabilidad endotelial. La expresión renal de IL-6 se relaciona de forma directa con la hipertrofia renal y con la gravedad del daño glomerular y de las alteraciones estructurales en la ND. Respecto a la IL-18, se ha relacionado con el incremento de albuminuria y con los cambios en este parámetro durante la evolución de la nefropatía, lo que sugiere que los niveles elevados de esta citocina pueden ser un predictor de disfunción renal temprana en pacientes diabéticos normoalbuminúricos. Finalmente, el TNF- α tiene actividades biológicas potencialmente implicadas en el daño renal del paciente diabético como citotoxicidad directa sobre las células renales, inducción de apoptosis, alteración en la hemodinámica intrarrenal, aumento de la permeabilidad endotelial o inducción de estrés oxidativo. En modelos experimentales de DM, los niveles renales de TNF- α se encuentran

aumentados, lo que se relaciona con la hipertrofia renal y la hiperfiltración, alteraciones iniciales en el desarrollo de la ND. Asimismo, los niveles de expresión y la excreción urinaria de TNF- α se asocian con la albuminuria. Finalmente, el TNF- α se relaciona de forma directa e independiente con marcadores de daño glomerular y túbulo-intersticial [13].

2.8. FACTORES GENÉTICOS

El riesgo de desarrollar ND está parcialmente determinado por la carga genética y factores ambientales, constituyen como responsable en el determinismo, presentación y progresión de esta complicación renal. Diversos estudios de asociación genética y de detección de mutaciones en DM tipo 1 y 2 han demostrado determinados polimorfismos de los genes en el cromosoma 18q, del gen de la adiponectina en el 3q y del gen de la motilidad celular del cromosoma 7p se asocian a una elevada susceptibilidad para el desarrollo de ND [14].

4. FISIOPATOLOGÍA DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Los factores patogénicos ya comentados actúan sobre el riñón, iniciando una serie de cambios y adaptaciones que se traducirán inicialmente en la aparición de microalbuminuria, que, de persistir en el tiempo, progresará a proteinuria y posteriormente al deterioro progresivo de la función renal. La evolución de la ND deriva principalmente el tiempo de inicio de la enfermedad, el diagnóstico de la DM tipo 1 se conoce con exactitud el momento del inicio de la enfermedad, ha permitido caracterizar la historia natural de la ND [14]. Sin embargo, en la DM tipo 2 el curso de la afectación renal puede presentar diferencias significativas en las fases previas a la ND establecida, dada la heterogeneidad de esta forma de DM, así como la dificultad en muchos casos de determinar el inicio de la enfermedad [15].

La incidencia máxima de esta complicación se observa a partir de los 10-14 años del diagnóstico de la DM, mientras que es muy infrecuente el inicio de nefropatía después de 30 años de evolución de la enfermedad. De forma global,

aproximadamente un 40-50% de los pacientes con DM tipo 1 desarrollará nefropatía entre 15-30 años desde el inicio de la dolencia, y pueden alcanzar una situación de enfermedad renal crónica terminal después de 8-10 años de la aparición de la proteinuria. Por su parte, en la DM tipo 2, casi la mitad de los casos presentará microalbuminuria ya en el momento del diagnóstico. Finalmente, es importante resaltar que la evolución de la ND se ve afectada por diversos factores que influyen en el desarrollo y progresión de esta complicación, como son los factores raciales y genéticos, el control metabólico y de la presión arterial, el tabaquismo o los cuidados

básicos iniciales que haya recibido el paciente [15].

Debe tenerse en cuenta que en la historia evolutiva de la nefropatía diabética existe un punto de irreversibilidad marcado por el paso de microalbuminuria a proteinuria detectable, en el que las medidas terapéuticas no permiten controlar la progresión de la enfermedad, sino únicamente la velocidad de evolución a la insuficiencia renal. De ahí los esfuerzos en la detección precoz de la microalbuminuria sobre la que sí se puede actuar de forma efectiva [15].

El curso evolutivo de la ND puede dividirse en cinco estadios (Tabla 2)

Estadio 1: HIPERTROFIA RENAL E HIPERFILTRACIÓN
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de tamaño renal. • Incremento del filtrado glomerular.
Estadio 2: LESIÓN RENAL SIN ALTERACIONES FUNCIONALES.
<ul style="list-style-type: none"> • Engrosamiento de las membranas basales y aumento del volumen mesangial. • Patrones histológicos diversos de la glomerulopatía diabética. • Microalbuminuria intermitente.
Estadio 3: NEFROPATÍA DIABÉTICA INCIPIENTE
<ul style="list-style-type: none"> • Microalbuminuria persistente. • Inicio del aumento de la tensión arterial. • No existe reducción del filtrado glomerular por debajo de la normalidad.
Estadio 4: NEFROPATÍA DIABÉTICA ESTABLECIDA
<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de proteinuria o macroalbuminuria. • Comienza descenso del filtrado glomerular. • Hipertensión arterial en la mayoría de los casos. • Lesiones histológicas características: Glomerulosclerosis diabética, Fibrosis intersticial, atrofia tubular y hialinosis arteriolar.
Estadio 5: INSUFICIENCIA RENAL
<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida progresiva del filtrado glomerular. • Hipertensión arterial y retinopatía diabética presentes de forma casi constante. • Aparición de sintomatología urémica y complicaciones asociadas.

Tabla 2: Fases evolutivas de la nefropatía diabética (Fuente: adaptado de [15-17]).

4.1. ESTADIO I: HIPERTROFIA RENAL - HIPERFILTRACIÓN

Un porcentaje significativo de los pacientes presentan, tras un corto periodo evolutivo, y en algunos casos desde el momento del diagnóstico, un aumento del tamaño renal y del filtrado glomerular, este último factor se ha demostrado

como un predictor independiente del desarrollo futuro de micro- y macroalbuminuria [16].

La hiperfiltración se debe a una vasodilatación preferente de la arteriola aferente renal, aumentando el flujo sanguíneo renal, lo que facilita que una mayor presión arterial sistémica repercuta sobre el capilar glomerular, produciendo hipertensión glomerular. Esta hipertensión dentro del

glomérulo es, en parte, responsable de la hiperfiltración, junto a alteraciones en la permeabilidad glomerular, favoreciendo la proteinuria y la cascada de citocina y mediadores de la inflamación, que finalmente producen fibrosis renal [17].

El desencadenante inicial de este fallo de la autorregulación de la hemodinámica intrarrenal está relacionado con la hiperglucemia, ya que el buen control metabólico permite normalizar el filtrado glomerular en pocas semanas. El acúmulo de sorbitol y de productos finales de la glucosilación avanzada también contribuye a la hiperfiltración. Otros factores que podrían participar son el déficit de insulina, el aumento de IGF-1, el incremento de la actividad de la renina plasmática, el aumento del óxido nítrico intrarrenal y de las prostaglandinas vasodilatadoras. Por tanto, parece que hay distintos mecanismos metabólicos y hormonales, locales y sistémicos, que se interrelacionan y actúan conjuntamente para inducir el estado de hiperfiltración glomerular detectado en los diabéticos [17].

4.2. ESTADIO 2. LESIÓN RENAL SIN EVIDENCIA CLÍNICA DE ENFERMEDAD

En esta fase se observa desde el punto de vista histológico un aumento del grosor de la membrana basal glomerular y un incremento del volumen mesangial. Se ha señalado la presencia de diversos patrones histológicos en casos de DM tipo 2, incluidos la ausencia de lesiones, lesiones mínimas

tanto a nivel glomerular como túbulo-intersticial, ligera esclerosis mesangial y arteriopatía hialina, o las lesiones típicas de glomerulopatía diabética. Clínicamente, la excreción urinaria de albúmina es normal, aunque puede haber microalbuminuria intermitente en respuesta al ejercicio o en fases de mal control glucémico, alteración que se normaliza con un control metabólico adecuado [17].

4.3. ESTADIO 3. NEFROPATÍA DIABÉTICA INCIPIENTE

El hecho más característico de esta etapa es la aparición de microalbuminuria (Tabla 3), siendo el primer signo clínico de la nefropatía diabética. En este estadio se constatan en la mayoría de los pacientes cambios histológicos específicos, hipertrofia renal e hiperfiltración, aunque es posible observar una reducción del filtrado glomerular a valores normales. Esta etapa se desarrolla generalmente después de 5-10 años de evolución de la DM tipo 1, mientras que en la DM tipo 2 la microalbuminuria puede estar presente desde el diagnóstico de la enfermedad. La tasa anual de aparición de microalbuminuria es de un 2-3% aproximadamente, con una incidencia acumulativa de un 50% en la evolución de la enfermedad. Desde un punto de vista clínico, suele iniciarse la elevación de la tensión arterial, que en los casos de DM tipo 2 suele ser una situación establecida, sin observarse reducción del filtrado glomerular por debajo de los límites normales [15].

CATEGORÍA	Cociente albúmina/creatinina (µg/mL o mg/g)	Orina de 24 horas (mg)	Concentración muestra aislada (mg/L)
Normoalbuminuria	<30	<30	<20
Microalbuminuria	30-300	30-300	20-200
Macroalbuminuria (proteinuria)	>300	>300	>200

Tabla 3: Definición y rango de la excreción urinaria de albúmina (Fuente: adaptado de [18]).

La microalbuminuria, además de ser el signo clínico más precoz de la nefropatía diabética, representa un factor independiente de la morbilidad cardiovascular y de mortalidad global en la diabetes mellitus. Su presencia se relaciona con el control metabólico estimado por la hemoglobina glicosilada y con la hipertensión arterial [18].

4.4. ESTADIO 4. NEFROPATÍA DIABÉTICA ESTABLECIDA

Esta etapa define la nefropatía diabética propiamente dicha, que viene determinada por la presencia de proteinuria (excreción urinaria de proteínas superior a 500 mg/24 horas) o

macroalbuminuria (excreción urinaria de albúmina superior a 300 mg/día o cociente albúmina/creatinina urinaria mayor de 300 mg/g), que en ocasiones puede ser de rango nefrótico. Se estima que entre un tercio y la mitad de los pacientes con microalbuminuria progresarán a una situación de nefropatía establecida: Aproximadamente un 20% en el caso de DM tipo 2 y un 80% en el caso de la DM tipo 1. Desde un punto de vista clínico, se constata hipertensión arterial en las tres cuartas partes de los casos y existe retinopatía en grado variable. En este estadio comienza el descenso del filtrado glomerular, cuya pérdida se estima en aproximadamente 12 ml/min/año en la evolución espontánea de esta complicación [18].

4.5. ESTADIO 5. INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL

Entre 15 y 30 años después del diagnóstico de la diabetes mellitus, y tras un tiempo variable caracterizado por la presencia de proteinuria persistente, la evolución de la enfermedad alcanza la situación de insuficiencia renal establecida. En este estadio se constata la presencia de retinopatía e hipertensión arterial de manera prácticamente universal y la afectación cardiovascular es muy frecuente. La reducción progresiva del filtrado

glomerular determinará la aparición de sintomatología urémica y el desarrollo de complicaciones asociadas, así como la necesidad de iniciar tratamiento renal sustitutivo [18].

5. ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los cambios estructurales de la nefropatía diabética son idénticos en diabéticos tipo 1 y 2. Se describen de forma clásica cuatro tipos de lesiones glomerulares [19].

5.1. GLOMERULOESCLEROSIS NODULAR

Es la lesión histológica más característica, descrita por Kimmelstiel y Wilson. Se caracteriza por la presencia de nódulos irregulares de un material amorfo, hialino, acelular, con estructura homogénea en la tinción con hematoxilina y eosina y que adoptan una estructura laminar con la tinción de PAS. Se localizan en las zonas centrales mesangiales de los lóbulos glomerulares, pueden observarse aislados o agrupados en un mismo glomérulo, confluyendo hasta llegar a producir la oclusión de los capilares. Suele afectar al glomérulo de forma segmentaria (Figura 1) [19].

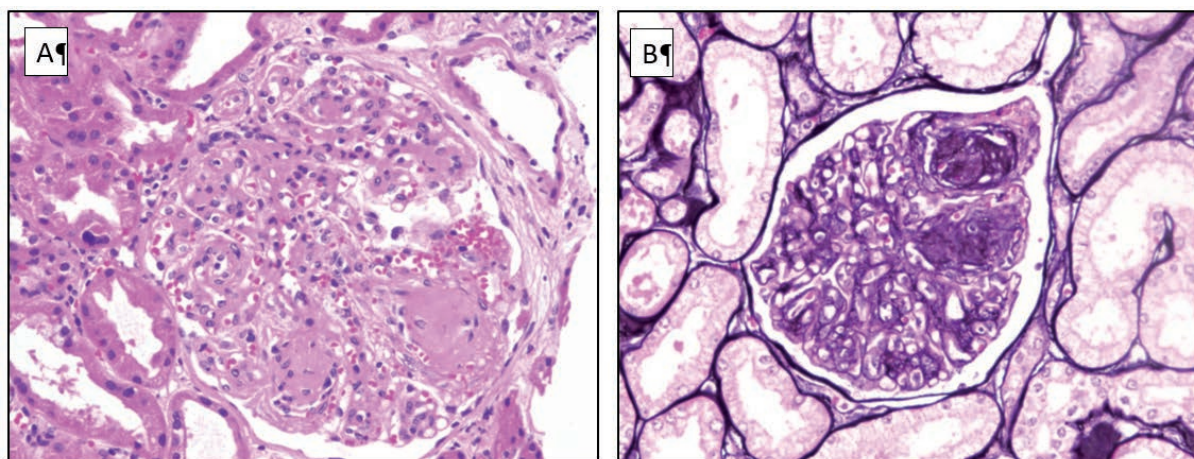


Figura 1. Histopatología nefropatía diabética (microscopía óptica)

A) Expansión mesangial con notable formación de Nódulos de Kimmelstiel-Wilson (tinción hematoxilina-eosina). B) Varios nódulos de Kimmelstiel-Wilson, suelen tener un aspecto laminado (tinción plata-metenamina) (Fuente: Foto tomada por la Dra. Patricia Antúnez Plaza, Patóloga del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

5.2. GLOMERULOESCLEROSIS DIFUSA

Acompaña generalmente a la forma nodular y es la lesión más frecuente. Se caracteriza por el depósito intercapilar y mesangial de material hialino en la mayoría de los glomérulos y afecta al glomérulo como un todo, a diferencia de la forma nodular, donde la afectación es segmentaria [19].

5.3. GOTA CAPSULAR

Lesión muy sugerente de nefropatía diabética que corresponde al depósito homogéneo y localizado de material hialino eosinófilo en la vertiente parietal de la capsula de Bowman, entre la membrana basal y la célula epitelial [19].

5.4. FIBRIN-CAP (GORRO DE FIBRINA)

Lesión resultante de la extravasación de componentes plasmáticos que se acumulan en segmentos periféricos del penacho capilar. Además del daño glomerular, también existe afectación tubulointersticial y vascular. Las lesiones túbulo-intersticiales se caracterizan por fibrosis intersticial y atrofia tubular, con un engrosamiento desproporcionado de las membranas basales tubulares respecto a otras causas de atrofia tubular. El cambio vascular más característico es la hialinosis arteriolar, que afecta tanto a la arteriola aferente como a la eferente. La afectación de esta última es virtualmente patognomónica de ND. Respecto a la inmunofluorescencia, la presencia de los depósitos lineales de IgG y albumina en las paredes de los capilares glomerulares, así como en las membranas basales de túbulos y capsula de Bowman, representan los cambios más característicos [20].

6. FACTORES DE PROGRESIÓN EN LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Actualmente la nefropatía diabética (ND) es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal y de la entrada en programas de tratamiento renal sustitutivo. La ND es una complicación que evoluciona de forma crónica y progresiva a lo largo de años, que se caracterizan

por la presencia de alteraciones funcionales en las etapas más tempranas, hasta la insuficiencia renal terminal [20].

Sobre la historia natural de esta enfermedad pueden actuar diversos factores, que podrán modificar dicha evolución a un mayor o menor daño renal con evolución hacia la insuficiencia renal terminal dependiendo de su presencia o no, así como del grado de control de estos. Se han identificado diversos factores asociados a un incremento del daño renal y de la progresión de la nefropatía. El conocimiento de estos factores es esencial para retrasar el inicio y frenar la progresión de la nefropatía [20].

6.1. HIPERGLUCEMIA

La hiperglucemia es un factor importante en el desarrollo y la progresión del daño renal en el paciente diabético, de forma que el adecuado control glucémico es un objetivo primordial como prevención y tratamiento en la ND. La eficacia de un estricto control glucémico puede reflejarse en una remisión parcial de la hiperfiltración e hipertrofia glomerular iniciales, y puede traducirse en un retraso en la aparición de albuminuria [21].

Muchos estudios demostraron que un control metabólico intensivo reduce significativamente el riesgo de desarrollo de albuminuria, comparado con pacientes con control metabólico convencional [21]. Además del beneficio en la prevención primaria de la ND, también se han demostrado beneficios en el contexto de estadios más avanzados de esta complicación. En un metaanálisis en pacientes con DM tipo 1 con normo o microalbuminuria, la reducción en el riesgo de presentar un incremento en la tasa de excreción urinaria de albumina (EUA) fue del 66% en el grupo de control glucémico intensivo, en comparación con el grupo que recibió tratamiento convencional. Por el contrario, se ha postulado que el estricto control metabólico no frenaría la progresión del daño renal una vez que ha aparecido proteinuria. Sin embargo, en pacientes con trasplante de páncreas y una situación de euglucemia mantenida, se ha evidenciado una mejoría de las lesiones renales a los 10 años de seguimiento, con disminución del grosor de la membrana basal glomerular, del volumen mesangial y reducción de las lesiones

nodulares, que pueden llegar a desaparecer. De esta forma, el control glucémico es un factor clave en la progresión de la ND [22].

6.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial, así como las anomalías en el ritmo circadiano (pérdida del ritmo nictameral de la presión arterial) son factores predictivos importantes en la aparición de microalbuminuria en los diabéticos. Por lo que constituye la hipertensión arterial (HTA) un factor de progresión de la nefropatía. En pacientes con DM tipo 1, la prevalencia de HTA es aproximadamente de tres a cuatro veces mayor que en la población general, y este exceso de prevalencia se debe a la presencia de HTA en pacientes con ND incipiente o establecida. En los pacientes con DM tipo 2, la prevalencia de HTA es superior al 90% cuando existe microalbuminuria o macroalbuminuria [23].

El estricto control de la presión arterial (PA) es uno de los factores más importantes en la prevención del desarrollo y progresión de la ND. La elevación de la PA en los pacientes diabéticos precede o es concomitante a la aparición de albuminuria. Pacientes con DM tipo 1 que presentaban un incremento de la albuminuria resultaron ser prehipertensos en el momento basal, mientras que estudios a largo plazo de pacientes diabéticos inicialmente normotensos sin enfermedad renal demostraron una reducción del filtrado glomerular (FG) dependiente de los niveles de PA, aun con una PA dentro del rango de referencia. Así, pacientes con una PA menor de 130/80 mmHg raramente desarrollaban albuminuria, mientras que casi un tercio de aquellos con una PA entre 130/80 y 140/90 mmHg desarrollaron albuminuria o proteinuria durante los siguientes 12-15 años de seguimiento. Finalmente, el aumento de la PA sistólica durante el periodo nocturno se ha demostrado como un elemento predictor del desarrollo de albuminuria [23].

El adecuado control de la PA tiene indudables beneficios en relación con la protección renal. Está aceptado que la consecución de este objetivo puede reducir la tasa de pérdida de FG desde unos 10-12 ml/min/año a menos de 5 ml/min/año. Esta relación beneficiosa se ha demostrado

ampliamente en estudios clínicos, como el Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), donde controles estrictos de PA (PA media < 92 mmHg, equivalente a 125/75 mmHg) determinaban una mejor evolución de la función renal convencional [23].

6.3. PROTEINURIA

La gravedad de la proteinuria es un marcador pronóstico de gran importancia en la nefropatía diabética. Hoy en día conocemos que el incremento en la excreción renal de proteínas es un factor relevante como inductor de daño renal y de progresión de la enfermedad. El incremento de la carga filtrada de proteínas determina que estas moléculas sean activamente reabsorbidas por las células del túbulo proximal, con su acumulación en los lisosomas y la rotura final de estas estructuras, con el desarrollo de una respuesta inflamatoria en la zona túbulo-intersticial. Además, la presencia de proteínas en la luz tubular estimula la síntesis en las células epiteliales de citocinas y factores de crecimiento, quimiocinas y factores de transcripción, que provocan la infiltración del intersticio renal por células inflamatorias, la puesta en marcha de una reacción inflamatoria y, finalmente, el desarrollo de fibrosis. Con una amplia evidencia basada en estudios experimentales, el papel de la proteinuria como elemento patogénico de daño renal queda claramente constatado al analizar los numerosos estudios clínicos que demuestran que la reducción de la excreción urinaria de proteínas se asocia de forma consistente con un efecto beneficioso sobre la progresión de la ND. En diabéticos, la proteinuria no es solo un excelente marcador de la gravedad de la nefropatía, sino que también se ha revelado como el más potente predictor factor de progresión renal, así como de mortalidad y riesgo cardiovascular [24].

Es tan importante su peso pronóstico en la progresión de la enfermedad renal que se ha propuesto que la presencia de proteinuria se tenga en cuenta para la estratificación del riesgo renal. Además, la modificación de la proteinuria tras el tratamiento es un factor predictor de progresión renal y de morbimortalidad. Por todo ello, la reducción de la proteinuria al mínimo es uno de los objetivos del tratamiento en la ND [24].

6.4. DISLIPEMIA

Diversos estudios han mostrado que la dislipemia es un factor de riesgo para el desarrollo y progresión de daño renal. La hiperlipidemia se considera hoy en día un determinante independiente del desarrollo y progresión del daño renal en la diabetes mellitus. Los mecanismos a través de los cuales se ha vinculado la hiperlipidemia con la progresión de la enfermedad renal crónica son diversos, e incluyen proliferación de células mesangiales, aumento de la expresión de quimioquinas (como la proteína quimiotáctica de monocitos-1) o fibronectina, inducción de apoptosis, retracción de podocitos e inducción de estrés oxidativo. El tratamiento con estatinas no solo disminuye los niveles de lípidos, sino que también puede ser beneficioso y mejorar el daño renal por sus efectos pleiotrópicos (efecto antioxidante, vasodilatador, inhibidor de la proliferación mesangial y factores de crecimiento), así como mejorar el daño en podocitos y la disfunción endotelial [25]. Desafortunadamente no existen ensayos clínicos específicamente diseñados para ese objetivo en pacientes diabéticos.

6.5. OBESIDAD

La obesidad es una condición íntimamente ligada a la diabetes mellitus caracterizados por una situación de resistencia a la insulina. En relación con las alteraciones renales ligadas a la obesidad, se sabe que esta situación se relaciona de forma habitual con una situación de hiperfiltración glomerular, lo que conlleva el desarrollo de proteinuria y lesiones de glomerulosclerosis. Además de ello, existen diversas situaciones presentes en los pacientes obesos que contribuyen al daño renal. Así, la resistencia a la insulina induce vasodilatación de las arteriolas preglomerulares, con el consiguiente incremento de la presión intraglomerular. Del mismo modo, la dislipemia y la disfunción endotelial son factores de importancia. Por otra parte, la leptina (hormona producida por los adipocitos, cuyas concentraciones se encuentran elevadas en los individuos obesos) induce proliferación celular glomerular, incremento en la expresión de factores profibróticos, aumento de la proteinuria y lesiones de glomerulosclerosis. La corrección de los factores del

síndrome metabólico y la reducción en el peso se han asociado a una menor progresión de la ND [25].

6.6. TABAQUISMO

En los últimos años se ha demostrado por evidencias epidemiológicas que relacionan el consumo de tabaco con la aparición y progresión de la nefropatía diabética. Por otro lado, existen datos fisiopatológicos que relacionan el tabaquismo con la ND. Trabajos iniciales concluyeron que los fumadores presentaban un mayor riesgo de desarrollar nefropatía diabética que los no fumadores. Del mismo modo, se demostró una asociación entre el hábito tabáquico y la presencia de albuminuria persistente y nefropatía establecida, así como un efecto dependiente de la dosis entre el número de cigarrillos y el desarrollo de albuminuria, la frecuencia de nefropatía y la reducción de la función renal. Estos mecanismos se han dividido en efectos agudos (particularmente la activación simpática, con influencia sobre la PA y la hemodinámica renal) y efectos crónicos (en especial la disfunción endotelial, con reducción de la disponibilidad de óxido nítrico y de la vasodilatación dependiente del endotelio) [26].

Otros mecanismos incluyen liberación de vasopresina, aumento del estrés oxidativo y reducción de los mecanismos antioxidante e incremento en los niveles de dimetilarginina asimétrica en las células endoteliales. Por todos estos factores se recomienda el cese del hábito tabáquico en los pacientes diabéticos [26].

6.7. OTROS FACTORES

Susceptibilidad genética

La susceptibilidad genética es uno de los factores determinantes de la progresión y gravedad de la nefropatía diabética. Sabemos que solamente un porcentaje de los pacientes afectos de DM desarrollara ND, a pesar de una misma estrategia terapéutica y un adecuado control de los factores de riesgo de progresión (PA, control glucémico, obesidad, tabaquismo, dislipemia, etc.). Algunos pacientes presentaran una buena respuesta al tratamiento, mientras que otros permanecerán estables o progresaran hacia la insuficiencia renal [27].

Algunos estudios han mostrado una mayor susceptibilidad a desarrollar ND en pacientes con polimorfismo DD de la enzima convertidora de la angiotensina, o relacionado con el gen *AT 2* de la angiotensina II en el cromosoma X. Todo ello indica la existencia de factores genéticos relacionados con el desarrollo y la progresión de la ND, así como con la respuesta al tratamiento. No obstante, aunque se han identificado algunos genes relacionados con alteraciones que favorecen una mayor progresión de la ND, existen muchos trabajos con resultados contradictorios, y todavía nos faltan estudios que identifiquen de manera adecuada aquellos genes responsables [27].

Bajo nivel socioeconómico

El bajo nivel socioeconómico (medido por el análisis de la situación profesional, de la educación y el nivel de ingresos) se ha asociado a la presencia de ND de la DM tipo 2, y no en la DM tipo 1. Las causas a las que se atribuye este hecho pueden ser múltiples, entre las que se incluyen un menor acceso a los sistemas de salud en algunos países, mayor prevalencia de la obesidad, mayor desempleo, menor concienciación por la salud cardiovascular y dietas con más alto contenido en hidratos de carbono. Todos estos factores de riesgo deberán considerarse en el abordaje multidisciplinar del paciente diabético para la prevención de la aparición y el desarrollo de la ND [28].

7. DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los sujetos con diabetes mellitus (DM) que presenta albuminuria tienen un alto riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular (CV) superior al observado en la población general, que puede ser de dos a cuatro veces más en la DM tipo 2 e incluso multiplicarse por diez si se padece DM tipo 1. Las lesiones arterioscleróticas avanzan precozmente de un modo más rápido y de forma generalizada en los diabéticos, y sus complicaciones son responsables del 75% de los fallecimientos [29].

En la actualidad las evidencias clínicas apoyan que la diabetes sea considerada una situación de alto riesgo CV, si además se acompaña de complicaciones macro o microvasculares y factores de

riesgo acompañantes como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia [29].

La asociación de albuminuria y el descenso del filtrado glomerular implican un incremento de la morbilidad y la mortalidad y una peor evolución del daño renal. Estudios poblacionales recientes demuestran que existe una asociación entre la enfermedad micro y macrovascular, de forma que se produce un exceso de riesgo relativo para los eventos adversos renales y CV cuando se asocian con reducciones del filtrado glomerular (FG) estimado y mayores niveles de albuminuria. De esta forma la DM, junto a la enfermedad renal crónica (ERC), acelera de forma inusitada la aparición de eventos CV, lo que confiere a estos pacientes un riesgo extremo [29].

8. OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN EL PACIENTE CON NEFROPATÍA DIABÉTICA

En el paciente diabético la prevención del desarrollo y progresión de la nefropatía y la reducción del riesgo cardiovascular pasan por un abordaje activo para el control de todos los factores de riesgo que influyen en el desarrollo y progresión de la nefropatía, así como de todos los factores de riesgo cardiovascular. Un adecuado abordaje sobre la prevención de la nefropatía abarca la prevención primaria, para evitar la aparición de diabetes; la prevención secundaria, para impedir la aparición de la nefropatía diabética, y la prevención terciaria, que se basa en impedir su progresión, ya que el desarrollo conlleva insuficiencia renal y la morbimortalidad de los pacientes con nefropatía. Los objetivos del tratamiento en el paciente diabético se propone una actuación multidisciplinar y multifactorial, siendo la estrategia que asegura las mayores probabilidades de éxito en el tratamiento del paciente diabético disminuyendo los factores de progresión del daño vascular y renal [30].

8.1. CONTROL DE LA GLUCEMIA. BENEFICIOS DEL CONTROL GLUCÉMICO

Existe evidencia de que un control estricto de la glucemia es efectivo en el manejo de la ND. Se ha demostrado que disminuir los niveles de glucosa mejora el riesgo de aparición y progresión de

la nefropatía diabética, de esta forma, un control glucémico temprano y estricto se asocia a reducciones en el riesgo del daño macrovascular, microalbuminuria, proteinuria y elevación de creatinina plasmática [30].

Otro parámetro que se ha de tener en cuenta es la hiperglucemia postprandial, que se asocia con hiperinsulinemia posprandial y elevación de los triglicéridos (TG) plasmáticos, quilomicrones remanentes y concentraciones altas de ácidos grasos libres que pueden inducir disfunción endotelial, niveles reducidos del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), predominio de partículas pequeñas y densas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) e hipercoagulabilidad, lo que implica que se considere en la actualidad como un factor de riesgo vascular independiente [30].

Objetivos y tratamiento del control glucémico

El control óptimo de la glucemia se obtiene con una dieta adecuada, antidiabéticos orales e insulina. La HbA1C es el primer objetivo para el manejo de la hiperglucemia, se relaciona claramente con el estado metabólico y el riesgo CV, y además debe ser controlada sin inducir hipoglucemia. Existe un grado alto de consenso entre las guías de tratamiento. La American Diabetes Association (ADA), la European Association for the Study of Diabetes (EASD), la National Kidney Foundation (NKF) y, en general, la mayoría de las guías nacionales e internacionales recomiendan alcanzar una HbA1C < 7%. Sin embargo, la International Diabetes Federation (IDF) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) se mantienen alineadas con el DCCT y el objetivo de HbA1C < 6,5%, para intentar minimizar el riesgo de desarrollar complicaciones. Recientemente y de acuerdo con los escasos resultados sobre la modificación del riesgo en los estudios previamente descritos, y aunque el objetivo general es válido para la mayoría de los enfermos, la ADA-EASD ha considerado individualizarlo con el fin de ser más o menos estrictos en los valores de HbA1C que se han de alcanzar, siempre consensuados con el paciente y dependiendo de las condiciones que le rodean, de forma que un objetivo puede no ser apropiado para algunas personas en las que el riesgo potencial de un control glucémico estricto sobrepasa los beneficios que brinda [31].

8.2. CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL. BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO

La HTA se asocia con frecuencia a la DM hasta en un 70%, es el principal factor de riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular, cuando coexisten HTA y DM, se duplica el riesgo de sufrir una complicación CV y, si es renal, se multiplica por cinco [32].

Existen numerosos estudios que han demostrado el beneficio de la reducción de las cifras de presión arterial (PA) que ofrece el tratamiento antihipertensivo, disminuyendo la velocidad de progresión de la nefropatía diabética y también disminuye el riesgo CV [32].

Tratamiento y objetivos de control de la presión arterial

La mayoría de las guías internacionales propugnaron cifras inferiores a 130/80 mmHg como objetivo de la PA en el diabético. El tratamiento de la HTA en el diabético está basado en la combinación de cambios de estilo de vida y la administración de fármacos antihipertensivos y son los bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECA o ARAII) los fármacos de primera elección, debido básicamente a su efecto protector sobre la enfermedad renal; muchos de estos pacientes requerirán dos o más antihipertensivos, con lo que las combinaciones serán la norma y en este caso, si son fijas, mejorarán la adherencia al tratamiento [33].

8.3. CONTROL Y TRATAMIENTO DE LA PROTEINURIA

La nefropatía diabética se caracteriza por presentar albuminuria y a medida que la lesión renal progresa aparece proteinuria, lo que representa la fase avanzada de la ND, siendo un marcador de riesgo cardiovascular. El objetivo de esta patología es evitar la progresión de la microalbuminuria por lo tanto retrasar la progresión del daño renal [34].

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) está especialmente implicado en la producción y mantenimiento del daño vascular y renal del paciente con DM. Está definitivamente establecido que la A II, actuando en receptores AT1 y a través de la aldosterona, ejerce un sinnúmero de efectos: induce vasoconstricción, aumenta la reabsorción tubular de Sodio y el estrés oxidativo,

y promueve secreción cardiovascular y renal de citocinas fibrogénicas e inflamatorias, entre otros [34].

Muchos estudios han demostrado el efecto beneficioso de los bloqueantes del SRAA en la protección cardiovascular y renal del paciente diabético (nefroprotectores) (34). El bloqueo del SRA con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de A II (ARA II) retrasa la aparición del aumento de excreción urinaria de albúmina, reduce su cuantía y enlentece el deterioro del filtrado glomerular (FG) [34].

8.4. CONTROL DE LA DISLIPEMIA

Beneficios del tratamiento de la dislipemia

El término dislipemia diabética hace referencia a las alteraciones lipoproteicas propias de la DM tipo 2, con un perfil característico que contribuye a incrementar el riesgo CV. El factor que ha demostrado ser el principal predictor del riesgo CV es el cLDL, no debemos olvidar que el aumento de TG, así como el descenso de cHDL, algo tan característico de la ND, también se comportarán como factores que contribuirán de forma decisiva al exceso de riesgo CV de estos pacientes [35].

Numerosos estudios de intervención han demostrado el beneficio, básicamente de las estatinas, en la prevención primaria y secundaria de los eventos CV en pacientes de alto riesgo. El tratamiento intensivo de la dislipemia reduce las muertes CV un 17-50%, la mortalidad total un 12-40%, los episodios coronarios un 24-40% y los ictus un 27-40%. Por ello, es importante iniciar tratamiento de estatinas para reducir el riesgo CV [35].

Objetivos de control de la dislipemia

De forma general, se asume que a todo paciente con riesgo elevado se le deben reducir las cifras de cLDL a menos de 100 mg/dl, y esto incluye a los diabéticos. Sin embargo, para pacientes con DM tipo 2 y enfermedad CV declarada o con nefropatía y que tengan asociados uno o más factores de riesgo, el nivel óptimo de cLDL deberá ser < 70 mg/dl. Las guías internacionales propugnan, como objetivos secundarios, valores considerados óptimos de TG entre 150-200 mg/

dl y de cHDL entre 40-50 mg/dl, dependiendo del género [36].

8.5. CONTROL DE LA HIPERCOAGULABILIDAD

Beneficios de la antiagregación

Los pacientes con DM tienen una tendencia incrementada para desarrollar fenómenos trombóticos. En relación con el mecanismo de la coagulación, se ha observado aumento del fibrinógeno, haptoglobina, factor VIII y factor von Willebrand. Uno de los trastornos que con mayor frecuencia se ha encontrado en estos pacientes es la presencia de plaquetas activadas, lo que contribuiría a la tendencia trombótica arterial por aumento de la agregabilidad y adhesividad mediada en gran medida por el aumento de tromboxano A2 [37].

Los agentes antiagregantes se utilizan ampliamente para prevenir los eventos CV inhibiendo la trombosis intravascular; asimismo, reducen las muertes de origen vascular en un 15% y los eventos duros en un 20% en pacientes con riesgo NCV alto que además han tenido previamente un evento NCV (prevención secundaria) [37].

9. TRATAMIENTO ANTIDIABÉTICOS EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

9.1. CONTROL METABÓLICO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En el paciente con diabetes mellitus tipo 2 que padece enfermedad renal crónica (ERC), es muy importante lograr el mejor control metabólico posible, dado que este es el mejor método para prevenir o enlentece la evolución progresiva de la enfermedad, y actuar igualmente sobre otros factores de progresión como la hipertensión arterial, la albuminuria, el tabaquismo y el sobrepeso. El objetivo de control es, por lo general, una cifra de hemoglobina glucosilada < 7%. Para lograr este control óptimo, en estos pacientes surgen dos dificultades características: la imposibilidad de administrar determinados fármacos anti-diabéticos por estar contraindicados en la ERC y la predisposición que presentan frente a eventos hipoglucémicos [38]. En este capítulo se revisan

los principales fármacos antidiabéticos y sus indicaciones en la ERC.

9.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS PRINCIPALES GRUPOS DE ANTIDIABÉTICOS

9.2.1. Sulfonilureas

Son fármacos capaces de estimular a las células β para que aumenten su secreción endógena de insulina. Las sulfonilureas están contraindicadas en caso de insuficiencia renal grave. Sus principales efectos secundarios son las hipoglucemias, que pueden ser graves, y el aumento de peso [39].

9.2.2. Meglitinidas

Son la repaglinida y la nateglinida. Ambas tienen una vida media breve, por lo que deben administrarse antes de las principales comidas. La potencia de la repaglinida es mayor. La eliminación de repaglinida es principalmente biliar, por lo que su uso está aceptado en cualquier grado de ERC y en pacientes en diálisis. La nateglinida, pese a tener metabolismo hepático, forma numerosos metabolitos activos que se depuran a nivel renal, por lo que no se recomienda en la ERC. El principal efecto secundario de ambas es la hipoglucemia, aunque, dada su menor vida media, esta es menos frecuente que con las sulfonilureas [39].

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4)

Es un grupo de fármacos que potencia la acción de las incretinas al inhibir la enzima dipeptidil peptidasa IV, que degrada al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) que se produce en el intestino en respuesta a la ingesta. El GLP-1 actúa a nivel del páncreas endocrino estimulando la secreción de insulina e inhibiendo la de glucagón. Así, estos fármacos producen una secreción fisiológica de la insulina mediada por la ingesta y una inhibición del exceso de glucagón. Los iDPP4 comercializados en España en el momento actual son sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina. Este grupo farmacológico presenta la gran ventaja frente a los secretagogos clásicos de no producir hipoglucemias, dado que su mecanismo estimulador de la secreción de insulina es dependiente de la glucosa. Esta característica los hace especialmente atractivos en la población

con ERC, dado que son pacientes predispuestos a desarrollar hipoglucemias [40].

Los iDPP4 se pueden administrarse en ERC, aunque sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina precisan ajuste de dosis, dado que su eliminación es fundamentalmente renal. La linagliptina no precisa ajuste de dosis, al ser de eliminación casi exclusivamente biliar [40].

Metformina

La metformina es la única biguanida comercializada en la actualidad. Su mecanismo de acción principal es la reducción de la producción hepática de glucosa mediante la disminución de la neoglucogénesis, aunque también aumenta la captación de glucosa en la célula muscular. No se metaboliza en el hígado y su eliminación es renal, por lo que en la ficha técnica está contraindicada en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min por riesgo de acidosis láctica [41].

Pioglitazona

El grupo de las glitazonas está constituido actualmente solo por la pioglitazona, pues la rosiglitazona ha sido retirada del mercado por un posible aumento del riesgo cardiovascular. Su principal mecanismo de acción consiste en aumentar la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y uso de la glucosa en el músculo y el tejido graso. También disminuye, aunque en menor medida, la neoglucogénesis y la síntesis de ácidos grasos a nivel hepático. Se metaboliza en el hígado y se excreta por las heces, por lo que puede utilizarse en cualquier estadio de la ERC. Se asocia con un aumento de peso debido a la retención hídrica, y no al aumento de grasa corporal. Está contraindicada en caso de insuficiencia cardíaca o hepática y hay que tener presente la posibilidad de un aumento de las fracturas distales en mujeres [42].

Inhibidores de la α -glucosidasa

Son el miglitol y la acarbosa e inhiben de forma competitiva y reversible la α -glucosidasa de las microvellosidades intestinales, retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico postprandial. En monoterapia no producen incremento de peso ni hipoglucemia. Están contraindicados en la ERC grave [42].

Insulinoterapia

La insuficiencia renal crónica se asocia a un descenso del catabolismo renal de la insulina. Por ello, los niveles de glucemia de los pacientes diabéticos con insuficiencia renal en tratamiento insulínico se deben monitorizar de forma estrecha y realizar ajustes en la dosificación de forma individual. No obstante, se han establecido determinadas recomendaciones generales para la dosificación de la insulina en estos pacientes [42].

- No precisa ajuste de dosis si el FG es superior a 50 ml/min/1,73 m².
- La dosis se debe reducir si el FG se encuentra es menor de 50 ml/min/1,73 m².

Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1

Los agonistas del GLP-1 se ligan al receptor de esta hormona, producida en el intestino ante la llegada del bolo alimentario; incrementan en el páncreas endocrino la secreción de insulina e inhiben la de glucagón. Además, enlentecen el vaciado gástrico y disminuyen el apetito, por lo que su uso se asocia con frecuencia a pérdida de peso. Los dos agonistas del GLP-1 comercializados en la actualidad para el tratamiento de la DM2 son la exenatida y la liraglutida [43].

Dado que su eliminación es renal, la exenatida precisa ajuste de dosis con aclaramientos entre 30 y 50 ml/min y su uso no se recomienda en la ERC estadios 4 y 5 (aclaramiento < 30 ml/min). La seguridad de la liraglutida no está establecida en la ERC, aunque los estudios farmacocinéticos sugieren que los niveles de fármacos no se encuentran alterados en esta población. No se precisa ajuste de dosis con liraglutida en la ERC con aclaramiento mayor de 60 ml/min. Por debajo de esta cifra, la muy limitada experiencia en estadio 3 y la falta de experiencia en estadios 4 y 5 desaconsejan su uso. Actualmente no se puede recomendar el uso de estos fármacos en pacientes con disfunción renal moderada y grave, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal [43].

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2)

Los iSGLT2 constituyen una de las novedades terapéuticas más prometedoras en el manejo de la DM introducidas recientemente. El cotransportador sodio-glucosa tipo 2, a nivel renal, a través de los túbulos, se reabsorbe prácticamente la

totalidad de la glucosa filtrada a nivel glomerular. Los iSGLT2 actúan en los túbulos proximales renales impidiendo la reabsorción tubular de glucosa y favoreciendo la eliminación de esta por la orina. En el momento actual disponemos de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, aunque otros iSGLT2 están en desarrollo. Algunos estudios demuestran efecto beneficiosos cardiovascular, reducción de la albuminuria, además de acción sobre la hiperglucemia [44]. Actualmente los efectos renales y cardiovasculares están siendo estudiados en numerosos ensayos y estudios.

ANEXO ABREVIATURAS

- AACE: American Association of Clinical Endocrinologists
 ADA: American Diabetes Association
 ADN: ácido desoxirribonucleico
 AGEs: productos avanzados de la glucosilación
 AII: Angiotensina II
 AR: aldosa-reductasa
 ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II
 cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad
 cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad
 CTGF: Factor de crecimiento del tejido conectivo
 CV: cardiovasculares
 DAG: diacilglicerol
 DCCT: Diabetes Control and Complications Trial/Ensayo sobre el control y complicaciones de la diabetes
 DM: Diabetes mellitus
 DM1: Diabetes mellitus tipo 1
 EASD: European Association for the Study of Diabetes
 ERC: Enfermedad renal crónica
 ERD: Enfermedad Renal Diabética
 EUA: excreción urinaria de albumina
 FC: factor de crecimiento
 FG: filtrado glomerular
 GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1
 HbA1c: Hemoglobina glicosilada
 HTA: hipertensión arterial
 IDF: International Diabetes Federation
 iDPP4: Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4
 IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
 IGF-1: Insulin-like growth factor 1/Factor de crecimiento similar a la insulina 1

IgG: inmunoglobulina G
 IL: interleuquina
 iSGLT2: Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
 MDRD: Modification of Diet in Renal Disease/Modificación de la dieta en la enfermedad renal
 NADH: nicotinamida adenin dinucleótido reducido
 NADPH: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate/Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
 NCV: nefrocardiovascular
 ND: nefropatía diabética
 NFkB: factor nuclear kappa B
 NKF: National Kidney Foundation
 ONT: Organización nacional de trasplante
 PA: presión arterial
 PAS: Periodic Acid-Schiff/Ácido periódico de Schiff
 PCR: Proteína C reactiva
 PGE2: prostaglandina E2
 PKC: proteína quinasa C
 ROS: especies reactivas de oxígeno
 SEN: Sociedad Española de Nefrología
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
 TG: triglicéridos
 TGF: Transforming growth factor/Factor de crecimiento transformante
 TRS: tratamiento renal sustitutivo
 VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular
 VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial

BIBLIOGRAFÍA

1. Tervaert T, M.A., Amann K, Cohen A, Cook H, Drachenberg C, et al, *Pathologic classification of diabetic nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(4): p. 556-63.
2. Wild S, R.G., Green A, Sicree R, *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care, 2004. **27**(5): p. 1047-53.
3. Martínez A, D.Á.F., Gorriz J, *Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain*. Kidney Int, 2005. **68**(99): p. 20-4.
4. Nefrología, S.E.d., *Informe de Diálisis y Trasplante*, in *XLIX Congreso de la Sociedad Española de Nefrología*. 2019: A Coruña.
5. Tonna S, E.-O.A., Cooper M, Tikellis C., *Metabolic memory and diabetic nephropathy: Potential role for epigenetic mechanisms*. Nat Rev Nephrol 2010. **6**(6): p. 332-41.
6. ElGamal H, M.S., *Aldose Reductase as a Drug Target for Treatment of Diabetic Nephropathy: Promises and Challenges*. Protein Pept Lett, 2017. **24**(1): p. 71-7.
7. Teng B, D.M., Tossidou I, Yu X, Schiffer M, *Role of protein kinase C in podocytes and development of glomerular damage in diabetic nephropathy*. Front Endocrinol (Lausanne), 2014. **5**: p. 179.
8. Pasupulati K, C.P., Reddy G, *Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy*. Biomol Concepts 2016. **7**(5-6): p. 293-309.
9. Ceriello A, M.A., Mercuri F, Quagliaro L, Moro M, Damante G, et al, *Defective intracellular antioxidant enzyme production in type 1 diabetic patients with nephropathy*. Diabetes Care, 2000. **49**(12): p. 2170-7.
10. Qiao Y, C.Y., Pan Y, Ling W, Tian F, Zhang XX, et al., *Changes of transforming growth factor beta 1 in patients with type 2 diabetes and diabetic nephropathy: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(15).
11. Majumder S, A.A., *VEGF and the diabetic kidney: More than too much of a good thing*. J Diabetes Complications 2017. **31**(1): p. 273-279.
12. Stankovic A, F.N., Hollenberg N., *Prorenin and angiotensin-dependent renal vasoconstriction in type 1 and type 2 diabetes*. Am Soc Nephrol 2006. **17**(12): p. 3293-9.
13. Araki S, H.M., Koya D, Sugimoto T, Chin-Kanasaki M, et al., *Predictive impact of elevated serum level of IL-18 for early renal dysfunction in type 2 diabetes: an observational follow-up study*. Diabetologia, 2007. **50**(4): p. 867-73.
14. S, M., *Recent advances in diabetic nephropathy*. Postgrad Med J 2004. **80**(949): p. 624-33.
15. Mogensen C, C.C., *Predicting diabetic-nephropathy in insulin-dependent patients*. N Engl J Med 1984. **11**(2): p. 89-93.
16. Rudberg S, P.B., Dahlquist G, *Increased glomerular filtration rate as a predictor of diabetic nephropathy: an 8-year prospective study*. Kidney Int 1992. **41**(4): p. 822-8.
17. Powell D, K.D., Zheng S, Coventry S, Xu J, Cai L, et al, *Associations between structural and functional changes to the kidney in diabetic humans and mice*. Life Sci, 2013. **93**(7): p. 257-64.
18. C, M., *The natural history of type 2 diabetic nephropathy*. Am J Kidney Dis, 2001. **37**(2): p. 2-6.
19. Najafian B, A.C., Fogo A., *Pathology of human diabetic nephropathy*. Contrib Nephrol 2011. **170**: p. 36-47.
20. A, M., *Nefropatía diabética. Historia natural y manifestaciones clínicas*, in *Nefrología Clínica*, A.R.M. Aljama P, Caramelo Díaz C et al, Editor. 2008, Panamericana: Madrid. p. 410-406.
21. Group, T.D.C.a.C.T.R., *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-*

- dependent diabetes mellitus*. N Engl J Med 1993. **329**: p. 977-86.
22. Wang P, L.J., Chalmers T, *Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on later complications of type 1 diabetes*. Lancet, 1993. **341**(8856): p. 1306-9.
 23. Adler A, S.I., Neil H, Yudkin J, Matthews D, Cull C, et al, *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study*. BMJ, 2000. **321**(7258): p. 412-419.
 24. Remuzzi G, B.A., Remuzzi A, *Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes*. J Clin Invest 2006. **116**(2): p. 288-96.
 25. Rosario R, P.S., *Lipids and diabetic nephropathy*. Curr Diab Rep 2006. **6**: p. 455-62.
 26. Cignarelli M, L.O., Di Paolo S, Gesualdo L., *Cigarette smoking and kidney dysfunction in diabetes mellitus*. J Nephrol 2008. **21**(2): p. 180-9.
 27. Pettersson K, F.S., Fagerudd J, Thomas MC, Forsblom C, Wessman M, et al, *The AT2 gene may have a gender-specific effect on kidney function and pulse pressure in type 1 diabetic patients*. Kidney Int, 2006. **69**(10): p. 1880-4.
 28. Wolf G, B.M., Muller N, Muller U, *Association between socioeconomic status and renal function in a population of German patients with diabetic nephropathy treated at a tertiary centre*. Nephrol Dial Transplant 2011. **26**(12): p. 4017-23.
 29. Ninomiya T, P.V., De Galan B, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al, *Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes*. J Am Soc Nephrol 2009. **20**(8): p. 1813-21.
 30. Stratton I, A.A., Neil H, Matthews D, Manley S, Cull C, et al, *Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. BMJ, 2000. **321**: p. 405-12.
 31. Ray K, S.S., Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al, *Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Lancet, 2009. **373**(9677): p. 1765-72.
 32. Weycker D, N.G., O'Keeffe-Rosetti M, Edelsberg J, Khan ZM, Kaura S, et al, *Risk-factor clustering and cardiovascular disease risk in hypertensive patients*. Am J Hypertens 2007. **20**(6): p. 599-607.
 33. Lewis E, H.L., Clarke W, Berl T, Pohl M, Lewis J, et al, *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes*. N Engl J Med 2001. **345**(12): p. 851-60.
 34. Brenner B, C.M., De Zeeuw D, Keane W, Mitch W, Parving H, et al, *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy*. N Engl J Med, 2001. **345**(12): p. 861-9.
 35. R., C., *Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance*. Am Heart J 2005. **150**(5): p. 859-70.
 36. Keane W, T.J., Neff D, *Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease*. Contrib Nephrol 2011. **171**: p. 135-42.
 37. Palmer S, D.M.L., Razavian M, Craig C, Perkovic V, Pellegrini F, et al., *Effects of Antiplatelet Therapy on Mortality and Cardiovascular and Bleeding Outcomes in Persons with Chronic Kidney Disease*. Ann Intern Med 2012. **156**(6): p. 445-59.
 38. Nathan D, B.J., Davidson M, Ferrannini E, Holmann R, Sherwin R, et al, *Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy*. Diabetes Care 2009. **32**(1): p. 193-203.
 39. Schumacher S, A.I., Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J, et al, *Single and multiple dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment*. J Clin Pharmacol 2001. **57**(2): p. 147-52.
 40. Graefe U, F.C., Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, et al, *Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin*. Diabetes Obes Metab, 2011. **13**(10): p. 939-46.
 41. Shaw J, W.R., Kilpatrick E, *Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing*. Diabet Med, 2007. **24**(10): p. 1160-3.
 42. Snyder R, B.J., *Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease*. Semin Dial 2004. **17**(5): p. 365-70.
 43. Jacobsen L, H.C., *Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide*. Br J Clin Pharmacol 2009. **68**(6): p. 898-905.
 44. Wanner C, I.S., Lachin J, Fitchett D, von Eynatten M, Matheus M, *EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2016. **375**: p. 323-34.

CAPÍTULO 08

NEFROPATÍA DE LAS DISPROTEINEMIAS. AMILOIDOSIS RENAL

Dra. D^a. ANIKA TYSZKIEWICZ
Facultativo Especialista de Nefrología, Hospital Virgen del Puerto, Plasencia. Cáceres

1. INTRODUCCIÓN

Las inmunoglobulinas son producidas por las células plasmáticas y están compuestas por 2 cadenas pesadas (sobre todo γ , menos frecuente por α , μ , δ o ϵ) y 2 cadenas ligeras (κ o λ) (Figura 1). Normalmente se producen inmunoglobulinas completas y un mínimo exceso de cadenas ligeras libres. De ellas, un 90% se filtran en el glomérulo y se reabsorben en los túbulos proximales, donde el 99% son catabolizadas por los lisosomas. Es normal encontrar una mínima cantidad de cadenas ligeras en orina, hasta 30 mg/día [1].

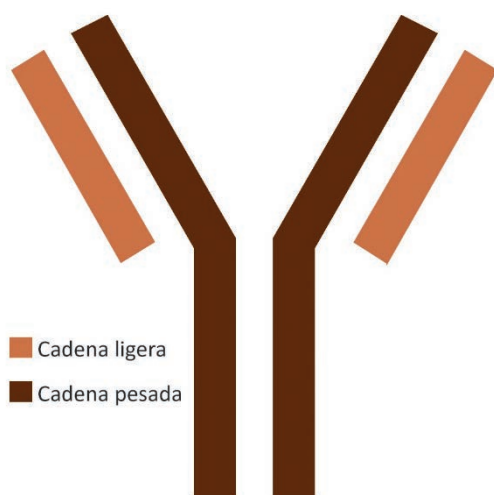


Figura 1. Estructura simplificada de Inmunoglobulina. Fuente (Elaboración personal)

Las disproteinemias, también llamadas gammapatías monoclonales, son un conjunto de patologías causadas por la proliferación de un clon de células B y el aumento de la producción y segregación monoclonal de inmunoglobulinas completas o de uno de sus componentes. Las inmunoglobulinas pueden producir daño tisular a diferentes niveles, entre otros a nivel renal, como ocurre en el mieloma múltiple, en la amiloidosis y en las enfermedades por depósito de cadenas de inmunoglobulinas [1].

Hasta un 60% de las gammapatías monoclonales son **Gammapatías monoclonales de significado incierto (GMSI)**. Los criterios para su diagnóstico son: la presencia de una proteína monoclonal (componente M) de $< 30 \text{ g/l}$ o $< 3 \text{ g/dl}$ en el proteinograma, $< 10\%$ de células plasmáticas en la médula ósea y ausencia de signos de daño orgánico o eventos definitorios para el mieloma múltiple [2]. Su prevalencia es de 0,7% de la población general y aumenta a 5% en los mayores de 70 años. De todos ellos 1 % de los casos progresa por año a una neoplasia hematológica [3].

Desde 2012 se incluye una entidad llamada **Gammapatía monoclonal de significado renal (GMSR)** que incluye a pacientes con un daño renal debido a la producción de una proteína monoclonal por un clon pequeño de linfocito B sin llegar a desarrollar sintomatología que cumpla criterios de mieloma múltiple. Las alteraciones a nivel renal son muy heterogéneas, pudiendo

objetivarse amiloidosis AL, enfermedad por depósitos de cadenas ligeras, glomerulopatía inmunotactoide, glomerulonefritis proliferativa, glomerulonefritis por crioglobulinas tipo I, glomerulonefritis membranoproliferativa o nefropatía membranosa. Se suele diferenciar en formas con depósitos organizados, fibrilares o microtubulares. Ante su sospecha se debe realizar un estudio etiológico exhaustivo, para instaurar un tratamiento dirigido para prevenir su daño progresivo a nivel renal, prevenir estadios avanzados y así mejorar la supervivencia de los pacientes [4].

2. MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple ocupa aproximadamente el 0,1 % de todas las neoplasias y hasta un 13 % de las enfermedades hematológicas malignas [5]. Se trata de una proliferación maligna de las células plasmáticas procedentes de un solo clon, de etiología desconocida y de la producción excesiva de un tipo de inmunoglobulina, o de una de sus fracciones, la proteína monoclonal (Proteína o componente M). Es más frecuente en varones y la edad media de presentación es de 65 años [6, 7].

En el paciente sano las células plasmáticas producen inmunoglobulinas completas y cadenas ligeras libres en una cantidad de hasta 0,9g/día y a su vez son filtradas por el glomérulo. Un 99% de las inmunoglobulinas completas o sus cadenas son metabolizadas en el túbulo proximal mediante absorción y degradación lisosomal. En el caso de mieloma múltiple la producción de inmunoglobulinas puede aumentar en hasta 85 g al día [1]. Si aumenta de forma patológica la producción monoclonal de cadenas ligeras, su producción excede a la capacidad de absorción, por lo que alcanzan los túbulos distales. Esas proteínas de Bence-Jones interactúan con las proteínas de Tamm-Horsfall en el túbulo distal, obstruyendo sus luces [8].

La afectación renal aparece en hasta un 20% de los casos y está relacionada con una menor supervivencia [5].

2.1. CLÍNICA

Uno de los síntomas más frecuentes es la anemia ya que se presenta en un 70%. Además, un

60 % de los pacientes presentan dolor óseo, un 30% astenia y menos frecuentemente pérdida de peso, hipercalcemia y mayor incidencia de infecciones. En menos del 4% de los casos pueden aparecer hepatomegalia, esplenomegalia o linfadenopatías. Aproximadamente un 20% presentan insuficiencia renal en el momento del diagnóstico y hasta un 50% durante el seguimiento. Casi la mitad de los pacientes con insuficiencia renal precisarán tratamiento renal sustitutivo por lo menos de forma intermitente. En los casos debidos a la producción monoclonal de cadenas ligeras de clase λ , sobre todo, presentan mayor riesgo para desarrollar insuficiencia renal. En los casos por depósitos de inmunoglobulinas puede aparecer HTA, mientras los pacientes con amiloidosis tienden a la hipotensión arterial [7, 8].

Un subtipo del mieloma múltiple, el **Mieloma quiescente**, es una forma premaligna que se presenta de forma asintomática y que suele avanzar a un MM en un 10% de los casos cada año durante los 5 primeros años, 3% en los siguientes 5 años y posteriormente en 1,5% de los casos cada año. Dependiendo de las alteraciones genéticas, el riesgo de progresión es diferente. Pacientes con mutaciones de t(4;14), del17p y gain(1q) presentan mayor riesgo de progresión [7].

La **afectación renal** por el mieloma múltiple es muy variada, pudiendo afectar a nivel glomerular, tubular o vascular mediante diferentes mecanismos. Habitualmente la afectación se produce en diferentes niveles al mismo tiempo como veremos a continuación.

1) Afectación túbulo-intersticial:

– **Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras (Riñón del mieloma):** es el tipo más común y aparece en hasta un 40-60% de los casos. Se produce por la precipitación de cadenas ligeras de inmunoglobulinas (proteína de Bence-Jones) al unirse con la proteína de Tamm-Horsfall en los túbulos distales y colectores debido al flujo más lento del filtrado glomerular, el ambiente ácido y la presencia de electrolitos. Todo esto conduce a la obstrucción de los túbulos. Esta obstrucción produce la ruptura tubular que permite la extravasación de cadenas ligeras al intersticio provocando la respuesta inflamatoria. Esto, junto con la toxicidad tubular directa, causan

un fracaso renal agudo que puede evolucionar a insuficiencia renal crónica. Los factores que lo favorecen son: la elevada excreción de cadenas ligeras, las características químicas de las cadenas ligeras y situaciones que supongan depleción de volumen. También puede contribuir la hipercalcemia [6].

- **Tubulopatía aguda: Necrosis tubular aguda asociada a cadenas ligeras:** Las cadenas ligeras van a provocar el dano de los túbulos proximales causando la destrucción de las células epiteliales. Este año se va a manifestar como insuficiencia renal y alteración de la función tubular. En algunos casos, sobre todo relacionado a depósitos por cadenas ligeras κ , se produce la cristalinización de las cadenas ligeras en los túbulos proximales, provocando una disfunción tubular llamada Síndrome de Fanconi. El síndrome de Fanconi se caracteriza por la pérdida urinaria de aminoácidos, glucosa, fosfato, ácido úrico e iones como potasio y calcio. Tratado de forma precoz e intensiva, las alteraciones suelen ser reversibles [6, 9].
- **Tubulopatía inflamatoria asociada al depósito intersticial de cadenas ligeras:** se evidencia un daño tubular agudo provocado por un infiltrado intersticial con linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. En algunas ocasiones se puede ver en combinación con lesiones glomerulares. En la inmunofluorescencia se aprecian los depósitos por de las cadenas ligeras en la membrana basal de los túbulos. Clínicamente se manifiesta con insuficiencia renal aguda y proteinuria [6, 9].

2) Afectación glomerular:

- **Amiloidosis primaria por cadenas ligeras (AL) o cadenas pesadas (AP)** (10-15% de los casos): se produce por el depósito fibrilar en el mesangio de cadenas ligeras, más frecuentemente lambda, o de cadena pesada gamma. Clínicamente se suelen presentar como síndrome nefrótico [6].
- **Enfermedad por depósito de cadenas ligeras:** sus manifestaciones clínicas suelen incluir proteinuria, que puede incluso provocar síndrome nefrótico, hematuria e insuficiencia renal. Histológicamente se suele objetivar una

glomeruloesclerosis nodular parecida a la que se observa en la nefropatía diabética. Es más frecuente, sobre todo en los casos por cadenas ligeras κ , que los depósitos se produzcan a nivel mesangial y subendotelial. Dos tercios de los pacientes presentan una disproteinemia ya diagnosticada [6].

- **Enfermedad de depósito de cadenas pesadas:** es una entidad rara y en un 10% de los casos aparece combinada con la enfermedad por depósito de cadenas ligeras y la presentación clínica es similar [6].
- **Glomerulopatía fibrilar:** clínicamente se suele manifestar como proteinuria y síndrome nefrótico. Histológicamente se evidencian alteraciones muy variables a nivel glomerular, muchas veces muy parecidas a la nefropatía membranosa, con engrosamiento mesangial y con tinción de Rojo Congo y tioflavina negativas. En el microscopio electrónico se aprecian fibrillas de hasta 15-25 nm, que son de mayor diámetro que las observadas en la amiloidosis [6].

3) Vascular: habitualmente afectación vascular en combinación con afectación de otros niveles. Frecuentemente presente en amiloidosis y enfermedad por cadenas ligeras [6].

4) Otros mecanismos de daño renal: la afectación de la función renal puede ser provocada o empeorada por diferentes causas relacionadas de forma indirecta con el mieloma, como pueden ser la hipercalcemia, que puede provocar deshidratación, hiperuricemia, fármacos nefrotóxicos como los AINE, contrastes yodados o la propia quimioterapia, infecciones y la infiltración por células plasmáticas [8].

2.2. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico se consideran los siguientes criterios, de los que se tiene que cumplir [7]:

1. La presencia de $\geq 10\%$ de células plasmáticas en la médula ósea o evidencia de un plasmocitoma extramedular.
2. Uno o más eventos definitorios de Mieloma (Tabla 1)

Evidencia de daño de un órgano diana (Síntomas CRAB)	
HiperCalcemia	Ca > 11 mg/dl
Insuficiencia Renal	FG e < 40 ml/min o Cr ≥ 2 mg/dl
Anemia	Hb < 100 g/l o disminución de > 20 g/l del valor normal
Lesiones óseas (bone)	Una o más lesiones óseas líticas en radiografía, TAC o PET-TAC
Presencia de un biomarcador para malignidad (uno de ellos)	
<ul style="list-style-type: none"> • Presencia de ≥ 60% de células plasmáticas en la médula ósea • > 1 lesión focal en estudios mediante RNM • Ratio de cadenas ligeras libres séricas > 100 	

Tabla 1. Eventos definitorios para mieloma múltiple. Ca=Calcio, FG=Filtrado glomerular, Hb=Hemoglobina, TAC=Tomografía axial computarizada, PET=Tomografía por emisión de positrones, RMN=Resonancia magnética (Fuente: adaptado de [2]).

Ante la sospecha de MM, por ejemplo en pacientes mayores de 50 años con fracaso renal agudo o subagudo no filiado, se debe realizar un estudio completo de sangre y orina, incluyendo hemograma, función renal, iones, β 2-microglobulina, LDH, proteinuria y albuminuria, una electroforesis, inmunofijación y cuantificación de las cadenas ligeras libres en sangre y orina para filiar la presencia del componente monoclonal, aunque en hasta 2 % de los casos puede ser negativa [7]. Según los hallazgos se debe proceder a la realización de un aspirado y biopsia de médula ósea (MO). El estudio de las células plasmáticas en MO incluye la evaluación de las alteraciones citogenéticas que pueden ser deleciones: del 13, del 17; translocaciones: t(4;14), t(11;14) y t(14;16), siendo de mayor riesgo de progresión t(4;14) y del 17p [7, 8].

Para el estudio de extensión tumoral se recomiendan pruebas de imagen como el TAC, PET-TAC o la RNM. A los pacientes con proteinuria no selectiva o albuminuria y sospecha de GMSR se les debe realizar una biopsia renal para filiar la afectación y precisar el diagnóstico, aunque los pacientes no cumplan los criterios de MM [7, 8].

2.3. TRATAMIENTO

El tratamiento está dirigido a cumplir diferentes objetivos. Un primer paso es la corrección de las alteraciones agudas que puedan favorecer el empeoramiento de la afectación renal, como puede ser la hidratación, la corrección de la hipercalcemia e hiperuricemia y evitar o retirar fármacos nefrotóxicos. El segundo objetivo es la reducción

de las proteínas monoclonales circulantes y el tercero la reducción de su producción.

Para la eliminación de las paraproteínas circulantes se pueden aplicar técnicas extracorpóreas como la plasmaféresis o la diálisis con filtros específicos [5].

Para el tercer paso, la reducción de las proteínas monoclonales, existen diferentes esquemas de quimioterapia. Hasta un 50% de los pacientes presentan mejoría de su función renal y proteinuria tras el tratamiento, mejorando así su supervivencia. Suelen tener mayor respuesta terapéutica las lesiones tubulares que las glomerulares [6].

Los esquemas quimioterapéuticos están basados en una combinación de un alquilante, como el melfalan o la ciclofosfamida, un inmunomodular como la talidomida o la lenalidomida, y un inhibidor del proteosoma, como el bortezomib. Otros fármacos como carfizomib, pomalidomid, panobinostat, ixazomib, elotuzumab y daratumumab se aplican en casos refractarios o recidivantes y en estudios de investigación [7].

Los pacientes se dividen en dos grupos:

Grupo 1. Pacientes subsidiarios a Trasplante autólogo de células hematopoyéticas (autoTPH). Para el tratamiento de inducción existen diferentes combinaciones basadas en melfalan, dexametasona, lenalidomida, bortezomib, ciclofosfamida, talidomida o lenalidomida. El régimen de elección suele ser bortezomib, lenalidomida y dexametasona gracias a su gran eficacia, mayor supervivencia y menores efectos adversos. El efecto adverso más frecuente del bortezomib es la neuropatía periférica. Después de la inducción se procederá al autoTPH [7].

Grupo 2. Pacientes no subsidiarios a autoTPH: existen esquemas terapéuticos con combinaciones de melfalan, prednisona, talidomida o bortezomib. En pacientes mayores se aplica sobre todo, la lenalidomida en combinación con dexametasona [7].

***MM quiescente:** el tratamiento puede estar indicado en casos de alto riesgo que se podrían beneficiar de un tratamiento precoz con lenalidomida y dexametasona [7].

2.4. PRONÓSTICO

La afectación renal implica peor pronóstico y es la segunda causa de muerte después de las infecciones sistémicas, por lo que es importante realizar una intervención agresiva para evitar el fallo renal irreversible. Hasta un 5% de los pacientes que precisan tratamiento renal sustitutivo pueden recuperar parte de su función renal y así no precisar diálisis [6].

La supervivencia media de un paciente con mieloma múltiple y fallo renal es de 20-25 meses. En pacientes con buena respuesta al tratamiento hematológico y sin afectación extrarrenal, se puede plantear un trasplante renal. La supervivencia de estos pacientes es del 65% a los 5 años, aunque hasta un 10% de los pacientes pueden presentar una recidiva de la enfermedad con afectación del riñón trasplantado [6].

La supervivencia media del MM es de aproximadamente 6-7 años, dependiente de la carga tumoral y el subtipo molecular. El autoTPH puede mejorar la supervivencia en hasta 12 meses [7].

3. AMILOIDOSIS

Se trata de un conjunto de enfermedades cuyo punto común es el depósito extracelular en órganos y tejidos de proteínas fibrilares que forman amiloide.

La amiloidosis puede ser una enfermedad sistémica, con afectación de múltiples órganos, o localizada si afecta a un único tejido. Se han descrito más de 31 proteínas precursoras [10] y existen diferentes subgrupos [11]:

1) Amiloidosis primaria o AL: Provocada por el depósito de cadenas ligeras.

2) Amiloidosis secundaria o AA: Con depósitos de amiloide sérico A (ASA), en contexto de

enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas, o la fiebre mediterránea familiar.

3) Amiloidosis senil: Amiloide formado por proteínas de Transtirretina no mutada.

4) Amiloidosis ATTR: Forma hereditaria con depósitos por mutaciones de transtirretina.

5) Otros: Debidos a depósitos de Fibrinógeno (AFib), apolipoproteína A2 (AApoA2) o de β 2-microglobulina (A β 2M; asociada a la diálisis).

Según el registro de la SEN, un 6% de los síndromes nefróticos del adulto son causados por amiloidosis (un 19% si son mayores de 65 años), con 28% por AA, 64% AL y 0,02% genético [1].

Amiloidosis Primaria o AL

Es la forma más frecuente y se caracteriza por el depósito de cadenas ligeras, más frecuente por cadenas ligeras λ que por cadenas κ (relación 3:1) [12] 15% de los casos están asociados al mieloma múltiple (MM) y en un 70% a gammapatía monoclonal de significado incierto. A contrario solo un 15% de los pacientes con MM desarrollan una amiloidosis AL. La AL suele afectar a una edad mediana de 65 años y 2/3 de los afectados son varones [1, 12].

Los síntomas más frecuentes son inespecíficos como la astenia o pérdida de peso. Las demás dependen de la afectación de órganos, que pueden ser [1, 12]:

– **Manifestaciones renales (70-80%):** Es una manifestación muy precoz y la clínica depende de la cantidad y la localización del depósito amiloide. Lo más habitual es el daño glomerular, del cual resulta un síndrome nefrótico sin hematuria y diferentes grados de insuficiencia renal, de progresión lenta. En caso de afectación tubular, se pueden evidenciar solo una proteinuria discreta o disfunción tubular.

– **Manifestaciones cardíacas (50-60%):** Es muy característico en la AL y más frecuente que en la AA. Hasta un 20% de los pacientes sufren de insuficiencia cardíaca al diagnóstico, debido a una cardiopatía restrictiva con disfunción diastólica. Otras manifestaciones pueden ser arritmias como la fibrilación auricular (60%) y síncope. En el estudio ecocardiográfico se muestran hipertrofia ventricular y del septo, y alteraciones de motilidad parecidas a un infarto anteroseptal, pero en ausencia de enfermedad coronaria. En los ECG aparece un bajo voltaje.

– **Manifestaciones digestivas (10-20%):** Hepatomegalia (25% de los pacientes) con elevación de fosfatasa alcalina. 5% esplenomegalia. Hasta un 10% de los pacientes presentan Macroglusia, que es un signo patognomónico. Síndrome de malabsorción (poco frecuente).

– **Alteraciones del sistema nervioso autónomo:** hipotensión ortostática (15%), trastornos gastrointestinales (alteraciones de la motilidad intestinal, diarrea)

– **Síndrome del túnel carpiano** (en el 25% de los casos).

– **Otros:** Manifestaciones cutáneas (Púrpura cutánea, equimosis), cambios en la voz. En los casos familiares puede aparecer opacidad vítrea.

Amiloidosis Secundaria o AA

Aparece relacionada con depósitos de la proteína de amiloide sérico A (ASA) en contexto de enfermedades inflamatorias o infecciosas crónicas. La causa más frecuente en España es la artritis reumatoide, seguida de espondilitis anquilopoyética, artritis crónica infantil, enfermedad de Crohn y enfermedades hereditarias (fiebre mediterránea familiar). A respecto a las enfermedades infecciosas predominan las bronquiectasias, la osteomielitis y úlceras crónicas. Menos frecuentes son los casos de AA en relación con neoplasias como el carcinoma renal de células claras o el linfoma de Hodgkin, fibrosis pulmonar y la Enfermedad de Castleman [1].

En otros países son más frecuentes las formas hereditarias e infecciosas, como puede ser por tuberculosis [1].

Clínicamente suelen mantenerse sin síntomas de amiloidosis durante los primeros 15-18.

– **Manifestaciones renales:** En un 90% de los casos es la primera manifestación clínica y consiste en proteinuria que suele avanzar a síndrome nefrótico tras 2-10 años de evolución acompañado de insuficiencia renal. Si existe afectación tubular puede aparecer con alteraciones de función tubular (p.e. diabetes insípida nefrógena) y sin proteinuria.

– **Manifestaciones cardíacas:** Son muy raras en la AA y afecta menos del 10% de los pacientes.

– **Manifestación digestiva:** Hepatomegalia, náuseas, vómitos. Diarrea crónica y síndrome de malabsorción.

– **Manifestaciones endocrinológicas:** Insuficiencia suprarrenal, bocio e hipotiroidismo.

Amiloidosis senil

Es producida por amiloide formado por proteínas de Transtirretina no mutada, que se depositan en el corazón, cerebro, páncreas y bazo. La enfermedad afecta sobre todo a mayores de 60 años y suele presentar afectación cardíaca con insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias (fibrilación auricular). El diagnóstico se realiza mediante biopsia de miocardio y la supervivencia media es de 6 años [12].

Amiloidosis por enfermedades hereditarias (AF)

Es un conjunto de enfermedades hereditarias en las que debidas a mutaciones se existe una producción de proteínas alteradas que a su vez se depositan en los tejidos formando amiloide. La forma más frecuente es la ATTR, de herencia autosómica dominante, en la cual está alterada la producción de transtiretina. Otras formas afectan a la formación de la apolipoproteína A1, al fibrinógeno o la lisozima [12].

La manifestación clínica más característica es la neuropatía periférica, en un 90% de los pacientes, muy raras veces presenta afectación renal. Dado que la mayor parte de la transtiretina es producida en el hígado, el tratamiento de la ATTR es el trasplante hepático [12].

Diagnóstico: En pacientes de mediana edad, a partir de los 50-60 años y ante la sospecha clínica de una amiloidosis se debe realizar un estudio exhaustivo mediante análisis de sangre y orina, incluyendo hemograma completo, función renal, calcemia, albumina, perfil hepático con niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubina, LDH, orina de 24 horas, proteinograma en sangre y orina mediante electroforesis e inmunofijación. Para filiar la presencia de afectación cardíaca se completa el estudio con las troponinas cardíacas y niveles de péptido natriurético cerebral NT-proBNP [12].

Para determinar la presencia y el tipo de amiloide, se precisa la biopsia de tejido. En primer lugar, se puede realizar una punción-aspiración de tejido adiposo abdominal, dado que es poco invasivo y presenta una sensibilidad de 55-75% [13]. En caso de ser negativa, la biopsia rectal ofrece una sensibilidad de un 70% [14]. Si ambos son negativos y persiste alta sospecha se debe proceder a la biopsia del órgano afectado, por ejemplo, del riñón, que nos puede dar la afirmación

diagnóstica en hasta un 90-98%. Según los resultados obtenidos y el tipo de depósito amiloide, se completará el estudio con pruebas complementarias como la biopsia de médula ósea [1].

A nivel renal mediante microscopía y tinción (Figura 2) se suele observar un material extracelular, amorfo, predominantemente a nivel glomerular con depósitos mesangiales, membrana basal y capilar, aunque en ocasiones puede afectar también los túbulos, el intersticio y vascular. Es un material pálido, con tinción débil con PAS y negativa para plata metenamina. En ocasiones,

cuando el depósito es subepitelial, se evidencia espículas. Además, lo más característico es la tinción positiva con Rojo Congo en todos los casos y la birrefringencia positiva en color verde manzana bajo luz polarizada. En el microscopio electrónico se presenta con fibrillas rectilíneas, de 8-10 nm de longitud. Para completar el estudio es imprescindible realizar tinciones inmuno-histoquímicas, para distinguir los diferentes tipos de amiloidosis y poder ampliar el estudio etiológico a la búsqueda de una gammapatía monoclonal o enfermedades genéticas [1].

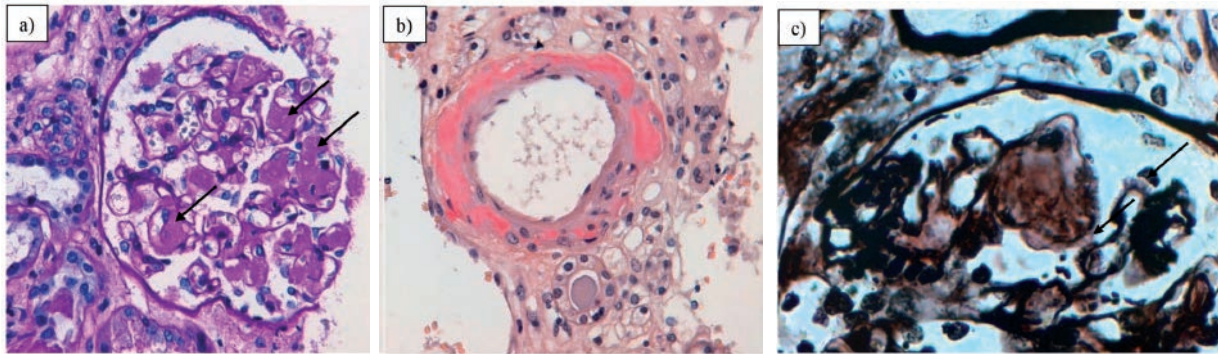


Figura 2. Biopsia renal de una paciente con amiloidosis primaria. a) Técnica PAS: Deposito extracelular en mesangio de un material amorfo (amiloide) b) Tinción de Rojo Congo: Positivo. Depósitos rojizos en la pared capilar. c) Técnica de plata-metenamina: Evidencia de espículas (flechas) debido a un depósito subepitelial. Fuente Archivo Dra. Patricia Antúnez Plaza, Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Universitario de Salamanca.

En el 98% de los casos de AL existe una discrasia de células plasmáticas o un exceso de cadenas ligeras monoclonales tanto en sangre como en orina, que se pueden detectar por inmunoelectroforesis. En el 2% restante, no se detecta hallazgos de una proliferación de células plasmáticas y se debe completar el estudio a búsqueda de formas familiares o una amiloidosis senil [12].

En la amiloidosis secundaria se suele evidenciar signos de enfermedad inflamatoria con datos clínicos y analíticos compatibles. En otro lugar se puede tratar de una causa genética, como la Fiebre mediterránea familiar. En los casos que se evidencia una amiloidosis, pero sin clínica acompañante, se debe descartar otras patologías como la enfermedad de Castleman, la neoplasia o una enfermedad de Hodgkin [1][13].

Tratamiento: El tratamiento depende de tipo del depósito de amiloide, pero siempre con los

dos objetivos principales de disminuir la producción de las proteínas precursoras y frenar la formación de los depósitos de amiloide.

• **Amiloidosis Primaria por cadenas ligeras:** Gracias a avances en las últimas décadas ha mejorado el pronóstico de la enfermedad. Sin tratamiento la supervivencia media es de 8-12 meses [10].

Parecido al tratamiento del MM, se diferencia entre pacientes que son candidatos al autoTPH y los que no, dado que la mortalidad relacionada con el autoTPH es elevada en pacientes de alto riesgo. Criterios para la desestimación inicial de autoTPH es la edad > 70 años, afectación cardíaca severa, un filtrado glomerular estimado < 30 ml/min y la afectación de 3 o más órganos [10][14].

Pacientes subsidiarios a autoTPH: Se realiza tratamiento de inducción con Melfalan y

dexametasona y después del autoTPH se aplica un tratamiento de consolidación, habitualmente con Bortezomiba y dexametasona. Con ello se alcanza hasta un 35% de remisión completa y una supervivencia global de hasta 13 años [10, 11].

Pacientes no subsidiarios al autoTPH: El esquema habitual es la combinación de Melfalan+Dexametasona [12]. Otros esquemas, como una combinación de Bortezomiba+Dexametasona con o sin ciclofosfamida, presentan resultados prometedores alcanzando respuesta completa hasta un 94% de los casos. Otras opciones terapéuticas son la talidomida o lenalidomida, aunque no son tratamientos de primera línea [10, 11].

En casos seleccionados, con remisión completa tras el autoTPH pero persistencia de una insuficiencia renal crónica avanzada que precisan diálisis, se puede plantear el trasplante renal, aunque a los 5 años hasta la mitad de los órganos trasplantados pierden su función y los pacientes vuelven a diálisis [11].

• **Amiloidosis secundaria:** El tratamiento consiste en tratar la enfermedad de base con el tratamiento más apropiado. Por ejemplo, en las enfermedades reumáticas: antiinflamatorios potentes, como los anti-TNF-alfa (etanercept e infliximab) y otros como el metotrexate, clorambucilo, corticoides y antiinflamatorios no esteroideos; en la fiebre mediterránea familiar: colchicina. Se ha visto que el uso de eprodisate disminuye la velocidad de progresión de la afectación renal [11].

4. MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

La Macroglobulinemia de Waldenström (MW), también llamado linfoma linfoplasmocítico, es una patología hematológica muy rara, con una incidencia en España de 3,1 casos por millón de habitantes y año. Se define por la infiltración de la médula ósea por células linfoplasmocíticas clonales superior al 10% y la producción monoclonal de un componente IgM de más de 30 g/l. La mutación más frecuente en las células linfoplasmocíticas afecta al MYD88. En un 10% de los casos una GMSI precede en varios años al diagnóstico de la MW. La enfermedad afecta mayoritariamente a varones (70%) de una edad entre 55 y 65 años [15].

Se trata de una enfermedad incurable en el día de hoy, pero en muchos casos presenta una evolución clínica muy crónica y en la mayoría asintomática durante años, con una supervivencia global de 5-10 años [16].

Su evolución clínica es de forma crónica y en la mayoría de los casos permanecen asintomáticos durante años. Los primeros síntomas, en hasta un 50% de los afectados, son inespecíficos como astenia o pérdida de peso. El signo más frecuente de las formas sintomáticas es la anemia, siendo ésta normocrómica y arregenerativa. En hasta un 20% de los pacientes puede aparecer un síndrome de hiperviscosidad causado por la producción excesiva de IgM y su gran tamaño molecular. Se manifiesta con alteraciones neurológicas que pueden ir desde cefalea hasta disminución del nivel de conciencia o incluso el coma lo que requiere un tratamiento de forma urgente. Es más frecuente en pacientes con unos niveles de IgM de superiores a 6000 mg/dl [15].

La afectación renal es una complicación rara y se han descrito alteraciones histológicas muy heterogéneas, entre ellas depósitos por IgM en la membrana basal glomerular, infiltración linfomatosa del parénquima renal, amiloidosis, glomerulonefritis membranoproliferativa con hiper celularidad mesangial y proliferación endotelial masiva en las arteriolas glomerulares con depósitos intracapilares, Rojo Congo negativos, PAS positivos y compuestos por IgM, ocasionando una obstrucción de la luz que asemejan trombos [17-19]. Hasta en un 15% de los afectados por MW presentan crioglobulinas con sus correspondientes manifestaciones clínicas como fenómeno de Raynaud, necrosis acra o púrpura, son menos frecuentes y en raras ocasiones produce daño renal en forma de GNMP crioglobulinémica tipo I [15].

Su diagnóstico incluye la detección de un componente monoclonal en el proteinograma sérico, en la orina y en la biopsia de médula ósea. La afectación se puede presentar de formas muy variables como proteinuria discreta, síndrome nefrótico, microhematuria o insuficiencia renal dependiendo de la lesión subyacente. En un 30-50% se evidencia una proteinuria de Bence-Jones, aunque suele ser inferior a 2 g en 24 horas. En los pacientes con una insuficiencia renal no filiada y un componente IgM se debe valorar la biopsia renal para realizar un diagnóstico de certeza y establecer esquemas terapéuticos [15].

Tratamiento El tratamiento está indicado en pacientes sintomáticos o los que presentan complicaciones debidas a la afectación medular como pueden ser citopenias, síndrome constitucional o enfermedad de bulky [20].

Una de las opciones es el Rituximab, un anticuerpo anti-CD20. Se debe utilizar con precaución en paciente con niveles muy elevados de IgM, superiores a > 4000 mg/dl, dado que con las primeras administraciones puede haber un aumento de este y a su vez desencadenar fenómenos de hiperviscosidad. Se utiliza en monoterapia o combinado con agentes como dexametasona, ciclofosfamida, fludarabina o bortezomib, mejorando la respuesta terapéutica global, en hasta el 96% de los afectados. Cabe destacar en los efectos adversos la neuropatía por el bortezomib, ya que los pacientes con MW pueden sufrir neuropatías en relación con la propia enfermedad. Un nuevo inhibidor del proteosoma, el carfilzomib, produce menos neurotoxicidad y ha demostrado una buena eficacia [20].

Un nuevo fármaco, el ibrutinib, inhibidor de una tirosinkinasa, ha demostrado resultados muy prometedores, incluso en monoterapia, con supervivencia de hasta el 95% a los 2 años. En casos muy seleccionados, de pacientes con recidiva, un autoTPH es valorable [20].

El síndrome de hiperviscosidad exige un tratamiento urgente, por ejemplo, con plasmaféresis. Esa técnica reduce los niveles de IgM circulantes, pero no su producción [20].

5. ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS LIGERAS

Se trata de una entidad en la cual se pueden objetivar depósitos de cadenas ligeras, mayoritariamente por CL κ o de cadenas ligeras junto a cadenas pesadas. Hasta un 50% de los pacientes están diagnosticados de un mieloma múltiple. Estos depósitos pueden afectar a diferentes órganos, como el hígado, el corazón, el pulmón o particularmente los riñones [21].

Los pacientes pueden estar asintomáticos o presentar clínica según los órganos afectados. En el caso de existir afectación renal, aparece frecuentemente proteinuria de diferente cuantía e incluso síndrome nefrótico, también puede asociar microhematuria e insuficiencia renal que en muchos

casos es progresiva. Como manifestaciones extrarrenales se pueden ver hepatomegalia, insuficiencia cardíaca y arritmias, manifestaciones similares a las que pueden presentarse en la amiloidosis [21].

Histológicamente, a diferencia de lo que se ve en la amiloidosis, se evidencian depósitos granulares con engrosamiento de las membranas basales tanto glomerulares como tubulares, también glomeruloesclerosis nodular que es muy característica de esta entidad y, en casos más avanzados, fibrosis intersticial. Además, nódulos mesangiales que son PAS positivos, pero negativos para de Rojo Congo [21].

El tratamiento es similar al de la amiloidosis, incluyendo quimioterapia y el autoTPH [21].

6. ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE CADENAS PESADAS

Esta entidad es muy rara, pero clínicamente similar a la enfermedad por depósito de cadenas ligeras. Su presentación clínica va a variar en función de la cadena pesada monoclonal formada, que pueden ser γ , α o μ . La forma más frecuente es la producida por las cadenas pesadas α , en la que predomina la clínica digestiva con diarrea crónica y pérdida de peso [22].

No obstante, en la enfermedad renal por depósito de cadenas pesadas es más frecuente la afectación por cadenas pesadas γ . Solo el 25% de los pacientes ha sido previamente diagnosticado de un mieloma múltiple y la clínica más habitual con la que se presenta es la HTA, en hasta un 90% de los casos, microhematuria e insuficiencia renal que acompañan a un síndrome nefrótico. La afectación extrarrenal es menos frecuente [21].

En las pruebas complementarias se evidencia, mediante electroforesis e inmunofijación, un componente monoclonal en el 85% de los casos con aumento de las cadenas ligeras. La detección de las cadenas pesadas es difícil y puede precisar de estudios más sofisticados como puede ser western-Blot [3].

Histológicamente se evidencia glomeruloesclerosis nodular y depósitos lineares peritubulares y glomerulares de cadenas pesadas γ (80%) o α (20%) y, frecuentemente, depósitos de C3 que se pueden asociar a hipocomplementemia [3].

Una posibilidad terapéutica que ha demostrado buenos resultados tanto a nivel hematológico

como en cuanto a la recuperación de la función renal es el bortezomib, siempre y cuando se inicie de forma precoz [22].

7. GLOMERULOPATÍA FIBRILAR E INMUNOTACTOIDE

La glomerulopatía fibrilar (GF) y la glomerulopatía inmunotactoide (GIT) se describieron en 1977, en ocasiones agrupados como «glomerulopatía fibrilar inmunotactoide». Son patologías raras, presentes en el 1% de todas las biopsias renales e histológicamente se caracterizan por un depósito de fibrillas, no amiloides, a nivel glomerular. Al microscopio óptico ambas presentan expansión mesangial por el depósito de un material amorfo PAS positivo, pero Rojo Congo y tioflavina negativos. Precisan para su identificación la exploración al microscopio electrónico. En ocasiones, se pueden evidenciar semilunas, pero no se suelen apreciar lesiones tubulares ni vasculares. Debido a las características que presentan por inmunofluorescencia, es recomendable dividir las en dos entidades independientes [23].

a) Glomerulopatía fibrilar (GF): en la GF es muy característico apreciar unos depósitos de IgG, IgA o IgM (en el 95% de los casos IgG y sobre todo de IgG4) y de C3, además de depósitos de cadenas ligeras lambda y kappa. Las fibrillas son de unos 12-20 nm y en solo un 10-20% se encuentran hallazgos de monoclonalidad (en estos casos habitualmente por IgG kappa) [24].

b) Glomerulopatía inmunotactoide (GIT): en los casos de GIT es más frecuente evidenciar unos depósitos por IgG y C3, frecuentemente monoclonales, pero con ausencia de cadenas ligeras. En el microscopio electrónico se aprecian unos microtúbulos de un tamaño mayor a 30 nm de diámetro. Su asociación a disproteinemias o enfermedades linfoproliferativas es frecuente [24].

Existen formas idiopáticas, pero ambas patologías están descritas en enfermedades hematológicas, en el síndrome de Sjögren, en la vasculitis leucocitoclástica [24], en neoplasias, enfermedades autoinmunes [1] o en la infección por VHC. Incluso se describen también en casos de crioglobulinemias [25].

Afecta sobre todo a pacientes a partir de los 45 años y suelen presentarse con proteinuria, en más de un 60% en combinación con síndrome nefrótico, microhematuria e hipertensión arterial, puede acompañarse de diferentes grados de insuficiencia renal [1].

El tratamiento debe estar encaminado a tratar la enfermedad base. En casos de infección por el virus de la hepatitis C con interferón y antivirales y en el caso de pacientes con disproteinemias con quimioterapia según el esquema correspondiente a cada una de ellas. En algunos casos se produce mejoría de la proteinuria y de la insuficiencia renal [26].

Las principales Glomerulopatías con depósitos fibrilares y sus características se resumen en la Tabla 2.

	Amiloidosis primaria	Glomerulopatía fibrilar	Glomerulopatía inmunotactoide
M.O.	Expansión mesangial Rojo Congo y tioflavina positivo PAS débil		expansión mesangial Rojo Congo y tioflavina negativo PAS positivo
	Depósitos presentes en mesangio, vasos, túbulos e intersticio		Depósitos presentes solo en mesangio
M.E.	Fibrillas rectilíneas, desordenadas 8-10 nm	Fibrillas desordenadas 15-25 nm	Fibrillas paralelas 30-90 nm
CL	75% Lambda 25% kappa	Lambda y kappa	No.
Et	70% GMSI 15% MM	- Idiopáticas, VHC... - Disproteinemias (Menos frecuente)	- Idiopáticas, VHC... - Disproteinemias

Tabla 2. Las principales Glomerulopatías con depósitos fibrilares y sus características. M.O. = Microscopio óptico. M.E. Microscopio electrónico. CL = Cadenas ligeras. Et=Etiología (Fuente Dra. D^a. Anika Tyszkiewicz Facultad de Especialista de Nefrología, Hospital Virgen del Puerto. Plasencia 10600, España)

ANEXO ABREVIATURAS

A β 2M: β 2-microglobulina
 AA: amiloidosis secundaria
 AApoA2: apolipoproteína A2
 AF: Amiloidosis por enfermedades hereditarias
 AFib: depósitos de Fibrinógeno
 AINE: Antiinflamatorios no esteroideos
 AL: Amiloidosis primaria por cadenas ligeras
 AL: amiloidosis primaria
 AP: cadenas pesadas
 ASA: amiloide sérico A
 ATTR: amiloidosis transtiretina
 autoTPH: Trasplante autólogo de células hematopoyéticas
 CL: cadenas ligeras
 Et: Etiología
 GF: glomerulopatía fibrilar
 GIT: glomerulopatía inmunotactoide
 GMSI: Gammopatías monoclonales de significado incierto
 GMSR: Gammopatía monoclonal de significado renal
 GNMP: Glomerulonefritis membranoproliferativa
 HTA: Hipertensión arterial
 IgM: Inmunoglobulina M
 LDH: lactato deshidrogenasa
 LDH: lactato deshidrogenasa
 M.E.: Microscopio electrónico.
 M.O.: Microscopio óptico.
 MM: mieloma múltiple
 MO: médula ósea
 MW: Macroglobulinemia de Waldenström
 PAS: Periodic Acid-Schiff/Ácido periódico de Schiff
 PET-TAC: Tomografía de emisión de positrones
 RNM: Resonancia magnética
 SEN: Sociedad Española de Nefrología
 TAC: tomografía axial computarizada
 VHC: virus de hepatitis C

BIBLIOGRAFÍA

- Ballarín, J., Y. Arce, and M. Díaz, *Amiloidosis renal y glomerulonefritis fibrilares*, in *Nefrología Clínica*. 2014. p. 511-519.
- Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(12): p. e538-48.
- Caravaca-Fontán, F., et al., *Monoclonal gammopathies of renal significance*. *Nefrología*, 2017. **37**(5): p. 465-477.
- Bridoux, F., et al., *Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance*. *Kidney Int*, 2015. **87**(4): p. 698-711.
- Berni Wennekers, A., et al., *Thirteen treated of acute renal failure secondary to multiple myeloma with high cut off filters*. *Nefrología*, 2016. **36**(4): p. 418-26.
- Herrera-del-Castillo, G.A., *El riñón en el mieloma y en las enfermedades de cadenas ligeras y pesadas*, in *Nefrología Clínica*. 2014. p. 521-529.
- Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. *Am J Hematol*, 2016. **91**(7): p. 719-34.
- Gaballa, M.R., et al., *Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies*. *Expert Rev Hematol*, 2012. **5**(1): p. 51-66; quiz 67-8.
- Ma, C.X., et al., *Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma*. *Blood*, 2004. **104**(1): p. 40-2.
- Muchtar, E., et al., *Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy*. *Acta Haematol*, 2016. **135**(3): p. 172-90.
- Chaulagain, C.P. and R.L. Comenzo, *How we treat systemic light-chain amyloidosis*. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2015. **13**(5): p. 315-24.
- Cibeira, T. and J. Bladé, *Amiloidosis primaria: diagnóstico, pronóstico y tratamiento*. *Hematológica*, 2011. **96**(1): p. 13-18.
- Gerlag, D.M. and P. Tak, *Minimally invasive procedures*, in *Rheumatology*. 2015, Elsevier. p. 242-249.
- Bogov, B., M. Lubomirova, and B. Kiperova, *Biopsy of subcutaneous fatty tissue for diagnosis of systemic amyloidosis*. *Hippokratia*, 2008. **12**(4): p. 236-9.
- Ocio, M. and R. García-Sanz, *Waldenström's Macroglobulinemia*, in *Hematología*, M. Ocio and R. García-Sanz, Editors. 2014, Hospital Universitario de Salamanca (IBSAL) y Centro de Investigación del Cáncer (IBMCC-CSIC). Salamanca. p. 58-62.
- Santos-Lozano, A., et al., *Response rate to the treatment of Waldenström macroglobulinemia: A meta-analysis of the results of clinical trials*. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016. **105**: p. 118-26.
- Audard, V., et al., *Renal lesions associated with IgM-secreting monoclonal proliferations: revisiting the disease spectrum*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(5): p. 1339-49.
- Kratochvil, D., et al., *Membranoproliferative glomerulonephritis complicating Waldenström's macroglobulinemia*. *BMC Nephrol*, 2012. **13**: p. 172.
- Morel-Maroger, L., et al., *Pathology of the kidney in Waldenström's macroglobulinemia. Study of sixteen cases*. *N Engl J Med*, 1970. **283**(3): p. 123-9.

20. Leblond, V., et al., *Treatment recommendations from the Eighth International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia*. Blood, 2016. **128**(10): p. 1321-8.
21. Ronco, P., et al., *Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(6): p. 1342-50.
22. Bridoux, F., et al., *Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management*. Kidney Int, 2017. **91**(2): p. 423-434.
23. Rodríguez-García, J.L., et al., *[Value of fine needle aspiration cytology in the diagnosis and treatment of tumors]*. Rev Clin Esp, 1992. **190**(1): p. 9-13.
24. González, I. and M. Serrano, *Glomerulopatías con depósitos fibrilares*.
25. Markowitz, G.S., et al., *Hepatitis C viral infection is associated with fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy*. J Am Soc Nephrol, 1998. **9**(12): p. 2244-52.
26. Vera Méndez, F.J., et al., *[Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: report of a case and review of the literature]*. An Med Interna, 2005. **22**(1): p. 35-8.

CAPÍTULO 09

NEFROPATÍA LÚPICA

Dr. D. OSCAR SEGURADO TOSTÓN
 Doctor en Medicina. Adjunto Especialista de Nefrología.
 Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

1. DEFINICIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. De etiología desconocida, se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra componentes nucleares. Se expresa con un amplio abanico de manifestaciones clínicas y puede afectar prácticamente a todos los tejidos y órganos. Entre ellas, la más frecuente es la nefritis lúpica (NL) que afecta a más de la mitad de los pacientes con LES. El anclaje de los autoanticuerpos

a antígenos propios, da lugar a la formación de inmunocomplejos que se depositan en los diferentes tejidos produciendo lesión mediante la participación del sistema del complemento y de la inmunidad celular [1].

Para que un paciente sea diagnosticado de LES debe cumplir (en cualquier momento de evolución de su enfermedad) cuatro o más de los criterios aceptados por el American College of Rheumatology en 1997 (Tabla 1). La presencia de al menos 4 criterios conferían una sensibilidad del 82.8% y una especificidad del 93.4% [1].

CRITERIO		DEFINICIÓN
I	Exantema malar	Eritema fijo plano o elevado sobre la eminencia malar con tendencia a respetar los pliegues nasolabiales
II	Lupus discoide	Placas eritematosas elevadas con escamas queratósicas adherentes y tapones foliculares, a veces retracción en las lesiones antiguas.
III	Fotosensibilidad	Rash cutáneo como resultado de reacción anormal a la luz solar, según historia clínica o examen físico
IV	Úlceras orales	Ulceración oral o nasofaríngea, habitualmente indolora, observada por un médico.
V	Artritis	No erosiva, en dos o más articulaciones periféricas. Caracterizada por hipersensibilidad al tacto, dolor a la presión, hinchazón/tumefacción y derrame articular.
VI	Serositis	-Pleuritis: Historia de dolor pleurítico, o roce pleural, o derrame pleural. -Pericarditis: Documentada por electrocardiograma, roce pericárdico, o derrame pericárdico.
VII	Afectación renal	Proteinuria persistente mayor de 0,5 g/día o mayor de 3 cruces si no se cuantifica, o cilindros celulares integrados por eritrocitos, hemoglobina, o cilindros de tipo granular, tubular o mixto.

CRITERIO		DEFINICIÓN
VIII	Afectación neurológica	-Convulsiones que no puedan ser explicadas por otras causas (ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas), -Psicosis no explicada por otras causas (ausencia de toxicidad medicamentosa y alteraciones metabólicas conocidas como uremia, cetoacidosis y alteraciones electrolíticas).
IX	Afectación hematológica	Anemia hemolítica con reticulocitosis, o leucopenia menor de 4000/mm ³ en 2 o más determinaciones, o linfopenia menor de 1500/mm ³ en 2 o más ocasiones, o trombocitopenia menor de 100.000/mm ³ en ausencia de factores inductores como toxicidad medicamentosa.
X	Alteración inmunológica	Anticuerpos anti DNA nativo positivos a títulos elevados, o Anticuerpos anti Sm positivos, o Anticuerpos antifosfolipídicos: anticuerpo anticardiolipina, anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positivo (Pruebas serológicas falsamente positivas para sífilis) por lo menos 6 meses consecutivos. Confirmadas por: inmovilización del <i>Treponema pallidum</i> o de la absorción del anticuerpo treponémico por fluorescencia.
XI	Anticuerpos antinucleares	Positivos a títulos elevados en cualquier momento de la enfermedad y en ausencia de fármacos conocidos como causantes de lupus inducido o pseudolupus.

Tabla 1. Criterios para la clasificación de lupus eritematoso sistémico según la Asociación Americana de Reumatología (1997) (Fuente [1])

Consecuencia de una mejor comprensión de la enfermedad y de la descripción de manifestaciones clínicas e inmunológicas específicas adicionales, dado que pueden existir casos incuestionables como una nefritis lúpica demostrada por biopsia sin reunir los criterios previos exigidos, en 2012 se estableció una actualización de los criterios de lupus por el grupo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating

Clinics Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus) (Tabla 2) [2]. Se añadieron manifestaciones cutáneas, neurológicas, psiquiátricas y se redefinieron algunos criterios. Los criterios SLICC tienen mayor sensibilidad, pero una menor especificidad que los de American College of Rheumatology de 1997 (sensibilidad del 96,7% y una especificidad del 83,7%) [1].

CRITERIOS CLÍNICOS
1. Lupus cutáneo agudo , incluyendo eritema malar, lupus bulloso, variante de necrólisis epidérmica tóxica, eritema maculopapular y eritema fotosensible; todo ello en ausencia de dermatomiositis o lupus cutáneo subagudo.
2. Lupus cutáneo crónico , incluyendo eritema discoide clásico, localizado, generalizado, lupus verrucoso hipertrófico, paniculitis lúpica, lupus de mucosas, lupus timidus, chillblains lupus y lupus discoide/liquen plano overlap.
3. Úlceras orales (paladar, bucal, lengua) o úlceras nasales (en ausencia de otras causas como vasculitis, enfermedad de Behçet, infecciones por herpes virus, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reactiva o comidas ácidas).
4. Alopecia no cicatricial , en ausencia de otras causas, como alopecia areata, fármacos, ferropenia o alopecia androgénica.
5. Sinovitis que afecte a 2 o más articulaciones.

6. Serositis en forma de: <ul style="list-style-type: none"> - Pleuritis típica durante más de 1 día o derrame o roce pleurales - Pericarditis típica o derrame o roce pericárdicos o pericarditis en electrocardiograma. En ausencia de otras causas como infecciones, uremia o síndrome de Dressler.
7. Renal: cociente proteína/creatinina o proteinuria de 24h de más de 500mg/24h, o cilindros celulares hemáticos.
8. Neurológico: convulsiones, psicosis, mononeuritis múltiple (en ausencia de otras causas como vasculitis o mielitis) neuropatía craneal o periférica (en ausencia de otras causas como vasculitis, infección o diabetes mellitus), estado confusional agudo (en ausencia de causas tóxico/metabólicas, uremia, fármacos).
9. Anemia hemolítica
10. Leucopenia ($\leq 4.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión) en ausencia de otras causas como síndrome de Felty, fármacos o hipertensión portal; o Linfopenia ($\leq 1.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión) en ausencia de otras causas como corticoides, fármacos o infección.
11. Trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$ en al menos una ocasión) en ausencia de otras causas como fármacos, hipertensión portal y púrpura trombocitopénica-trombótica.
CRITERIOS INMUNOLÓGICOS
1. ANA positivos
2. Anti-DNA positivos (o > de 2 veces el rango de referencia, si son determinados por ELISA)
3. Anti-Sm positivos
4. Anticuerpos antifosfolípidos positivos: anticoagulante lúpico presente, títulos medios-altos de anticuerpos anticardiolipina (isotipos IgA, IgG o IgM) o positividad para anti-beta 2-glicoproteína I (isotipos IgA, IgG o IgM).
5. Hipocomplementemia (C3, C4, CH50).
6. Prueba de Coombs directa , en ausencia de anemia hemolítica.

Tabla 2. Criterios de lupus por el grupo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) (Fuente [2]).

El paciente debe cumplir al menos cuatro criterios, incluyendo un criterio clínico y un criterio inmunológico, o presentar una nefropatía lúpica demostrada mediante biopsia renal en presencia de ANA o anti-DNA positivos [2].

En 2019 se desarrollaron nuevos criterios de clasificación (Tabla 3) agrupados de forma jerárquica en 7 grupos de criterios clínicos (constitucionales, hematológicos, neuropsiquiátricos, mucocutáneos, serosos, musculoesqueléticos, renales) y 3 grupos de criterios inmunológicos (anticuerpos antifosfolípidos, proteínas del complemento, anticuerpos específicos de LES). Se ponderan de 2 a 10 puntos. El sistema de clasificación define un umbral por encima del cual los expertos clasificarían los casos como LES cuando la suma de puntos es mayor o igual a 10. Los criterios han sido actualizados y aprobados por el Comité Ejecutivo de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) y la Junta de Directores del Colegio Americano de Reumatología (ACR).

Como criterio de entrada se requiere anticuerpos antinucleares (ANA) positivos (lo que refleja que la utilización de ANA como un criterio altamente sensible). Existen casos de LES en los que el paciente no presenta ANA positivos, con estos criterios no se podría clasificar al paciente como LES. Los criterios deben contarse si el médico cree que el LES es la causa más probable de la manifestación clínica/analítica. Los nuevos criterios EULAR 2019 tienen una sensibilidad del 96,1% y una especificidad del 93,4% [3].

Las definiciones de los criterios de clasificación de LES son [3]:

- Anticuerpos antinucleares (ANA): ANA positivos con un título de $\geq 1:80$.
- Fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$.
- Leucopenia $< 4 \times 10^9/\text{L}$.
- Trombocitopenia $< 100 \times 10^9/\text{L}$.
- Hemólisis autoinmune: evidencia de hemólisis, como reticulocitosis, baja haptoglobina, elevación de bilirrubina indirecta, elevación

- de lactato deshidrogenasa (LDH) y prueba positiva de Coomb (antiglobulina directa).
- Delirio: caracterizado por (1) cambio en la conciencia o nivel de excitación con capacidad reducida para concentrarse, (2) desarrollo de síntomas durante horas a <2 días, (3) fluctuación de síntomas a lo largo del día, (4) cualquiera (4a) cambio agudo / subagudo en la cognición (p. ej., déficit de memoria o desorientación), o (4b) cambio en el comportamiento, estado de ánimo o afecto (p. ej., inquietud, reversión del ciclo de sueño / vigilia).
 - Psicosis: caracterizado por (1) delirios y / o alucinaciones sin perspicacia y (2) ausencia de delirio.
 - Convulsión: generalizada primaria o parcial/focal.
 - Alopecia no cicatricial: observada por un médico (examen físico o una revisión de una fotografía).
 - Úlceras orales: objetivadas por un médico.
 - Lupus cutáneo o discoide subagudo: Lupus eritematoso cutáneo subagudo observado por un médico: erupción cutánea anular o papuloescamosa (psoriasiforme) generalmente foto distribuida. Lupus eritematoso discoide observado por un médico: lesiones cutáneas eritematosas violáceas con cambios secundarios de cicatrización atrófica, dispigmentación, a menudo hiperqueratosis folicular / hematológica (cuero cabelludo), que conduce a alopecia cicatricial en el cuero cabelludo. Si se realiza una biopsia de piel, deben presentarse cambios típicos.
- Lupus cutáneo subagudo: dermatitis vacuolar de interfaz que consiste en un infiltrado linfocítico perivascular, a menudo con mucina dérmica. Lupus discoide: dermatitis vacuolar que consiste en un infiltrado linfocítico perivascular. En el cuero cabelludo, se pueden observar tapones foliculares de queratina. En lesiones de larga duración, se puede observar el depósito de mucina y el engrosamiento de la membrana basal.
- Lupus cutáneo agudo: erupción malar o erupción maculopapular generalizada observada por un médico. Si se realiza una biopsia de piel, deben presentarse cambios típicos: dermatitis vacuolar de interfaz que consiste en un infiltrado linfocítico perivascular, a menudo con mucina dérmica. El infiltrado neutrofílico perivascular puede estar presente en el curso temprano.
 - Derrame pleural o pericárdico: evidencia en prueba de imagen (ultrasonido, rayos X, tomografía computarizada, resonancia magnética) de derrame pleural o pericárdico, o ambos.
 - Pericarditis aguda. ≥ 2 de criterios entre: (1) dolor torácico pericárdico (típicamente agudo, peor con la inspiración, mejorado al inclinarse hacia adelante), (2) roce pericárdico, (3) electrocardiograma con nueva elevación generalizada del ST o depresión PR, (4) nuevo o empeoramiento del derrame pericárdico en imágenes (como ultrasonido, rayos X, tomografía computarizada, resonancia magnética).
 - Afectación articular: sinovitis que involucra dos o más articulaciones caracterizadas por hinchazón o derrame o sensibilidad en dos o más articulaciones y al menos 30 minutos de rigidez matutina.
 - Proteinuria > 0.5 g / 24 horas o ratio equivalente proteína/creatinina en muestra de orina aislada.
 - Nefritis lúpica de clase II o V en la biopsia renal según la clasificación ISN / RPS (Sociedad Internacional de Nefrología / Sociedad de Patología Renal) 2003.
 - Clase II: nefritis lupus proliferativa mesangial: hiper celularidad puramente mesangial de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por microscopía óptica, con depósito inmune mesangial. Algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados pueden ser visibles por fluorescencia inmune o microscopía electrónica, pero no por microscopía óptica.
 - Clase V: nefritis lúpica membranosa: depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por microscopía óptica y por inmunofluorescencia o microscopía electrónica, con o sin alteraciones mesangiales.
 - Nefritis lúpica de clase III o IV en biopsia renal según la Sociedad Internacional de Nefrología/ Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS) 2003.
 - Clase III: nefritis lúpica focal: glomerulonefritis focal o segmentaria global o endocapilar activa o inactiva, que implica $< 50\%$ de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales focales, con o sin alteraciones mesangiales.
 - Clase IV: nefritis lúpica difusa: glomerulonefritis endocapilar o extracapilar difusa activa o inactiva, segmentaria o global que involucra

≥50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales. Esta clase incluye casos con depósitos difusos de asa de alambre, pero con poca o ninguna proliferación glomerular.

- Anticuerpos antifosfolípidos positivos: anticuerpos anticardiolipina (IgA, IgG o IgM) a título medio o alto o anticuerpos anti-β2GP1 positivos (IgA, IgG o IgM) o anticoagulante lúpico positivo.
- C3 o C4 por debajo del límite inferior de lo normal.
- Tanto C3 como C4 por debajo de sus límites inferiores normales.
- Anticuerpos anti-dsDNA o anticuerpos anti-Smith (Sm).

CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN PARA EL LUPUS ERI- TEMATOSO SISTÉMICO

- 1) **Criterio de entrada:** Anticuerpos antinucleares con un título de ≥1:80 [3].
- Si está ausente, no se clasificará al paciente como LES.
 - Si está presente, habrá que aplicar los siguientes criterios:

CRITERIOS CLÍNICOS	PUNTOS
Fiebre	2
Hematológicos:	
Leucopenia	3
Trombocitopenia	4
Hemólisis autoinmune	4
Neuropsiquiátricos:	
Delirio	2
Psicosis	3
Convulsiones	5
Mucocutáneos:	
Alopecia no cicatricial	2
Úlceras orales	2
Lupus cutáneo o discoide subagudo	4
Lupus cutáneo agudo	6
Serosos:	
Derrame pleural o pericárdico	5
Pericarditis aguda	6
Musculoesqueléticos:	
Afectación articular	6
Renal:	
Proteinuria >0.5g/día	4
N. lúpica clase II o V	8
N. lúpica clase III o IV	10

CRITERIOS INMUNOLÓGICOS	PUNTOS
Anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina o anti-β2GP1 o anticoagulante lúpico)	2
Complemento:	
C3 o C4 bajos	3
C3 y C4 bajos	4
Anticuerpos específicos LES	
Anticuerpos anti-dsDNA o anticuerpos anti-Smith (Sm)	6

Tabla 3. Criterios de clasificación para LES EULAR/ACR 2019. No necesitan aparecer simultáneamente. Dentro de cada dominio, solo se cuenta el criterio más alto para la puntuación total (Fuente [3]). Para clasificar al paciente como LES se requiere al menos un criterio clínico y una puntuación total mayor o igual a 10 [3].

La nefropatía lúpica (NL) constituye una complicación frecuente y es el predictor más importante de morbilidad y mortalidad en LES, un 10% de los pacientes con NL desarrollarán enfermedad renal crónica terminal (ERCT) [4]. La afectación renal se demuestra por alteraciones en el sedimento urinario, proteinuria o deterioro de la función renal. Requiere confirmación por biopsia renal con el objetivo de confirmar el diagnóstico de nefritis lúpica, establecer patrones histopatológicos (actividad y cronicidad de la lesión), guiar la estrategia terapéutica y proporcionar información pronóstica, incluyendo la probabilidad de respuesta al tratamiento y de progresión a enfermedad renal terminal. La afectación renal aparece en aproximadamente un 50% de los pacientes con LES y suele desarrollarse en los primeros años de la enfermedad [5].

Los brotes son comunes en el curso de la enfermedad y contribuyen de forma significativa al daño orgánico y a peores resultados. No existe una definición de brote que esté aceptada de forma universal, pero la mayoría de los expertos coinciden en que un brote es un aumento medible de la actividad de la enfermedad [5].

2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de LES varía entre diferentes países y también entre diferentes razas y etnias. En España la prevalencia es del 0.21% según los datos del estudio EPISER 2016 [6], previamente

el estudio EPISER 2000 estimaba la prevalencia en España en 91 casos por 100.000 habitantes. La incidencia global del LES oscila entre 1.8 - 7.6 casos por 100.000 habitantes y la prevalencia entre 4 - 250 casos por 100.000 habitantes. El LES es más frecuente en mujeres que en hombres en todos los grupos de edad y poblaciones, la proporción varía entre 8/1 y 15/1 en diferentes estudios, siendo algo más baja en niños 4/3. Aunque puede aparecer a cualquier edad, la mayor parte de casos aparece en menores de 55 años. En Europa la prevalencia de LES varía entre 25-91 por 100.000 habitantes, en Estados Unidos y Canadá entre 4.8-78.5 por 100.000 habitantes [7], y en China varía entre 30-50/100.00 habitantes [8].

En Estados Unidos en varios estudios y tras realizar ajustes por factores económicos, se ha visto una prevalencia de nefropatía lúpica es mayor en población afroamericana [9] Además presentan peores resultados (enfermedad renal crónica terminal y muerte) que los pacientes de raza blanca. [10]. Adicionalmente, pacientes hispanos y afroamericanos desarrollan nefropatía lúpica de forma más precoz [11]. Atendiendo a los datos ofrecidos en la base de datos del United States Renal Data Service (USRDS), entre 1996-2004, la incidencia de enfermedad renal crónica avanzada atribuida a nefritis lúpica en adultos fue de 4.5 casos/millón de población, siendo mucho mayor en población negra (17-20 casos/millón de población) y en hispanos (6 casos/millón de población) que en caucásianos (2.5 casos/millón de población) [12].

Esas diferencias pueden surgir debido a la predisposición genética, por ejemplo, el gen APOE 1 se ha asociado con progresión a enfermedad renal crónica terminal en pacientes afroamericanos (sin LES) y también se ha asociado a progresión de nefropatía lúpica hasta enfermedad renal terminal. Igualmente, los pacientes de raza negra también tienen más probabilidades de presentar anticuerpos anti-Ro, anti-SM y anti-RNP positivos que confieren un genotipo de alto riesgo para el desarrollo de la enfermedad. La incidencia de afección renal difiere según las etnias: caucásianos (europeos, americanos-europeos 12-33%), algo menor que en raza negra (afro-americanos, afro-caribeños 40-69%), hispanos 36-61% y asiáticos (población India y China, 47-53%) [12, 13].

Los pacientes con NL también tienen una tasa de mortalidad más elevada que aquellos pacientes con LES pero sin NL, [14] pero es importante subrayar que la supervivencia a 10 años mejora (de un 46 a un 95%) en los pacientes en los que se consigue remisión completa [15]. Las investigaciones sobre genética en el LES pueden aportarnos datos que ayuden a identificar pacientes con más riesgo de brote o afectación renal que puedan ser tratados de forma específica.

3. PATOGENIA

En la patogenia del LES confluyen factores genéticos, factores ambientales y factores hormonales. El LES surge en individuos con predisposición genética apropiada (la mayoría de los genes implicados codifican proteínas que modulan la respuesta inmune) que son expuestos a diferentes desencadenantes ambientales, lo que origina una respuesta inmunitaria anómala (participa tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa). Se considera que los factores ambientales actúan como detonador del proceso inmune. Las alteraciones de la regulación inmunitaria conducen a una pérdida de autotolerancia (tolerancia inmunológica a componentes antigénicos propios) y a las posteriores respuestas de autoinmunidad. Se originan múltiples vías patogénicas: depósito de inmunocomplejos, activación del sistema del complemento, apoptosis aberrante y producción de autoanticuerpos (frente a componentes celulares principalmente del núcleo celular) [16].

Por ejemplo, se ha asociado la susceptibilidad al LES con varios alelos HLA humanos. Un metaanálisis concluyó que los portadores de alelos HLA-DR4 y HLA DR11 estaban protegidos contra nefropatía lúpica; mientras que, los alelos HLA-DR3 y HLA-DR15 conferirían un mayor riesgo de desarrollar nefropatía lúpica [16].

Para la generación de autoanticuerpos contra antígenos intracelulares es necesaria una exposición de estos componentes al sistema inmune, lo que en condiciones normales no ocurre. En condiciones normales mediante la apoptosis se eliminan células senescentes, células dañadas o células infectadas. Las células en apoptosis se fragmentan en múltiples vesículas, el material citoplasmático

y nuclear (restos de ADN y cromatina) queda englobado por membrana celular. Estas vesículas son eliminadas mediante fagocitosis [16].

En el lupus se produce una eliminación deficiente de células apoptóticas, de forma que los antígenos intracelulares quedan expuestos en el espacio extracelular. Estos antígenos tienen alta capacidad inmunogénica y son reconocidos por el sistema inmune como extraños produciendo una respuesta inmune con generación de autoanticuerpos. La unión de los autoanticuerpos a los antígenos dará lugar a la formación de inmunocomplejos. La fijación de inmunocomplejos en las estructuras renales con posterior activación del complemento origina las lesiones a nivel glomerular y tubulointerstitial [16].

El déficit en la eliminación de material apoptótico se debe a una alteración en la actividad de los macrófagos junto con déficit de opsoninas y de los primeros componentes de la vía clásica del complemento (C1q, C2, C4) [16].

Las células dendríticas se encargan de fagocitar material apoptótico activando la expresión de moléculas coestimuladoras y secretando citoquinas proinflamatorias como interleucina-6 (que inhibe el efecto supresor de las células T reguladoras). Presentan los autoantígenos a linfocitos T helper CD4+ (especialmente Th 17) lo que produce activación de estos y expansión clonal. La activación de estas células T conlleva posteriormente activación de forma secuencial de los linfocitos B autorreactivos que proliferarán, se diferenciarán y finalmente producirán autoanticuerpos frente a los antígenos nucleares. Los inmunocomplejos son captados por células dendríticas promoviendo la síntesis de interferón gamma que estimula a los linfocitos B autorreactivos a la formación de nuevos autoanticuerpos, creando un círculo vicioso que potenciará la formación de inmunocomplejos. Los restos de material nuclear formados por cadenas de ADN y cromatina se denominan nucleosomas. Los nucleosomas son recogidos y ligados a los receptores «toll like» (TLR) que están presentes en linfocitos B, macrófagos y células dendríticas. El sistema inmune puede reconocer ácidos nucleicos de diferentes patógenos (virus, por ejemplo) mediante los TLR (principalmente TLR 9) [16, 17].

En la nefropatía lúpica se ha objetivado un aumento en la expresión de genes asociados a

neutrófilos. La activación de neutrófilos fue precedida por un aumento en las transcripciones relacionadas con interferón gamma [17]. Los neutrófilos contribuyen a la patogénesis del LES y a la NL cuando se produce un tipo de muerte celular en la que se liberan un tipo de compuestos denominados NET (trampas extracelulares de neutrófilos) formados por fibrillas de cromatina, histonas y proteínas antibacterianas e inmunostimuladoras. Este tipo de muerte se denomina NETosis y es un mecanismo de defensa frente a microorganismos. Los NET son una fuente de antígenos nucleares y pueden ayudar a mantener la producción de autoanticuerpos específicos [18].

Los clones de linfocitos B producen autoanticuerpos idiotípicos únicos, dando lugar a la presencia de niveles elevados de anticuerpos frente a antígenos nucleares como ANA, ADN, Sm, ARN, Ro y La entre otros [18].

El depósito crónico de inmunocomplejos circulantes tiene gran importancia en la NL (prototipo de glomerulonefritis por inmunocomplejos) mesangial y proliferativa. La inmunoglobulina predominante es la IgG, pero también se depositan otras inmunoglobulinas y complemento, dando lugar a un patrón en la inmunofluorescencia que se denomina «fullhouse», positivo para IgG, IgM, IgA, C3 y C1q [19].

La localización de estos inmunocomplejos en el glomérulo viene determinada por el tamaño, la carga y la avidéz de estos por los diferentes componentes del glomérulo. En la forma proliferativa difusa de la NL los complejos inmunes más frecuentes son de anticuerpos IgG1 (principalmente), IgG2 e IgG3. En la nefropatía lúpica membranosa aparece también depósito de IgG4 [19].

Parece que coexisten diferentes mecanismos de depósito de inmunocomplejos en el glomérulo: depósito de inmunocomplejos ya preformados, unión de autoanticuerpos a antígenos glomerulares intrínsecos (componentes de la membrana basal glomerular o del mesangio) y unión de autoanticuerpos a antígenos no glomerulares anclados en el glomérulo (nucleosomas que se anclan a nivel glomerular mediante interacciones físicas y características iónicas). Por ejemplo, los nucleosomas se unen a las cargas negativas del heparán sulfato presente en la membrana basal glomerular [19].

Una vez activada la cascada del complemento se produce una lesión directamente a través de la vía terminal o aumentar indirectamente la inflamación reclutando leucocitos, mediante activación de sustancias procoagulantes, liberación de enzimas proteolíticas y diversas citoquinas que regulan la proliferación celular glomerular [19].

El sistema de complemento ayuda a eliminar los desechos apoptóticos, por lo que es importante para reducir la exposición a los autoantígenos. La presencia de autoanticuerpos contra los componentes complemento que se encuentran en pacientes con lupus pueden ser importantes en el desarrollo de la nefropatía. Se objetivó en una cohorte de 114 pacientes con lupus, que el 23% de los pacientes tenían autoanticuerpos contra C1q y C3b. En estos pacientes los niveles de autoanticuerpos anti-C3b y anti-C1q tendieron a aumentar en los meses previos al brote renal [19].

En los pacientes con nefropatía lúpica la hipertensión arterial y los trastornos de la coagulación pueden agravar la lesión glomerular y vascular. Los anticuerpos antifosfolípidos, disfunción endotelial y las alteraciones plaquetarias pueden contribuir a potenciar las mencionadas lesiones [19].

Dada la morbilidad asociada a la nefropatía lúpica, si en un futuro se obtuviese capacidad para identificar de forma precisa a los pacientes con LES que tienen más riesgo de desarrollar NL, podrían ser considerados para un tratamiento individualizado preventivo. Actualmente no podemos determinar a priori que pacientes desarrollarán NL. Una mejor comprensión de la heterogeneidad de los mecanismos patogénicos podría guiar estrategias terapéuticas en el futuro [19].

4. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA NEFROPATÍA LÚPICA (NL)

La glomerulonefritis es la forma más frecuente de presentación. Actualmente la NL queda clasificada en seis clases histológicas según la clasificación de la International Society of Nephrology (ISN) y Renal Pathology Society (RPS), utilizada como base para la orientación del tratamiento del paciente. Para la descripción de las clases, el estudio histológico debe incluir las siguientes

técnicas: microscopía óptica (MO), inmunofluorescencia (IF) y microscopía electrónica (ME). Además, se deben describir los datos de actividad y cronicidad de las lesiones, la afectación vascular y la afectación intersticial. A continuación, se describe la clasificación anatomopatológica de la NL de la ISN/RPS (2003).

CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA DE LA NEFRITIS LÚPICA DE LA ISN/RPS (2003)

– Clase I: Nefritis lúpica mesangial mínima

Normal por microscopía óptica (MO), pero mínimos depósitos mesangiales por inmunofluorescencia (IF) [20].

– Clase II: Nefritis Lúpica proliferativa mesangial

Hiper celularidad mesangial pura de cualquier grado o expansión de la matriz mesangial por MO, con depósitos inmunes mesangiales. Pueden existir depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados visibles por IF o microscopía electrónica (ME), pero no por (MO) [20].

– Clase III: Nefritis Lúpica focal

Glomerulonefritis (GN) endocapilar o extracapilar, focal activa o inactiva, segmentaria o global, que afecta a <50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales focales en IF, con o sin alteraciones mesangiales. Se subdivide [20]:

- Clase III (A): lesiones activas. Nefritis lúpica proliferativa focal.
- Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas. Nefritis lúpica proliferativa focal y esclerosante.
- Clase III (C): lesiones inactivas crónica con cicatrización glomerular. Nefritis lúpica esclerosante focal.

– Clase IV: Nefritis lúpica difusa

GN endocapilar o extracapilar, activa o inactiva difusa, segmentaria o global comprometiendo $\geq 50\%$ de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos en IF, con o sin alteraciones mesangiales. Se divide en difusa segmentaria (IV-S) cuando $\geq 50\%$ de glomérulos tienen lesiones segmentarias (menos de la mitad del ovillo con lesiones), y difusa global

(IV-G) cuando $\geq 50\%$ de los glomérulos tienen lesiones globales (más de la mitad del ovillo con lesiones). Se incluyen en esta clase casos con «asas de alambre» sin o con poca proliferación [20].

– Clase IV-S (A): lesiones segmentarias activas. Nefritis Lúpica proliferativa segmentaria difusa.

– Clase IV-G (A): lesiones globales activas. Nefritis Lúpica proliferativa global difusa.

– Clase IV-S (A/C): lesiones segmentarias activas y crónicas. Nefritis Lúpica esclerosante y proliferativa segmentaria difusa.

– Clase IV-G (A/C): lesiones globales activas y crónicas. Nefritis Lúpica esclerosante y proliferativa global difusa.

– Clase IV-S (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular. Nefritis Lúpica esclerosante segmentaria difusa.

– Clase IV-G (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrización glomerular. Nefritis Lúpica esclerosante global difusa.

– Clase V: Nefritis lúpica membranosa

Depósitos inmunes subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas por MO y por IF o ME, con o sin alteraciones mesangiales. Puede combinarse con las clases III o IV y en estos casos se diagnosticarán ambas clases. Puede haber cualquier grado de hiper celularidad mesangial y lesiones crónicas esclerosantes avanzadas [20].

– Clase VI: Nefritis Lúpica esclerosante avanzada: $\geq 90\%$ de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual [20]

La NL es una de las pocas nefropatías en las que se puede encontrar depósitos inmunes en todos los compartimentos renales, glomérulos, túbulo, intersticio y los vasos sanguíneos. Puede hallarse más de una clase de inmunoglobulina. La IgG está presente en casi todos los casos. Aparecen también depósitos de IgM e IgA. Así mismo, con frecuencia se identifica C3, C1q y fibrinógeno [20].

En la microscopía electrónica los depósitos suelen ser electrodensos y granulares. Las inclusiones túbulo-reticulares se ven con frecuencia en las biopsias de los pacientes con LES. Éstas son estructuras tubulares ramificadas y se encuentran dentro de las cisternas dilatadas del retículo

endoplásmico, en células endoteliales y glomerulares [20].

Un aspecto de suma importancia en esta clasificación incluye el determinar el estado de actividad o cronicidad de las lesiones, tanto glomerulares como tubulointersticiales [20]:

– Lesiones glomerulares activas: proliferación celular, necrosis fibrinoide-cariorrexis, trombos hialinos, semilunas celulares, infiltración por leucocitos.

– Lesiones túbulo-intersticiales activas: infiltración de células mononucleares.

– Lesiones glomerulares crónicas: esclerosis glomerular (segmentaria o global) y semilunas fibrosas.

– Lesiones túbulo-intersticiales crónicas: fibrosis intersticial y atrofia tubular.

Otras lesiones renales en el LES

La clasificación de la NL según ISN/RPS atiende fundamentalmente a las lesiones glomerulares, sin embargo, en la NL pueden aparecer otras lesiones de forma aislada o asociadas a las glomerulares, siendo estas las lesiones túbulo-intersticiales, enfermedad vascular y la podocitopatía [20].

Nefritis tubulointersticial: puede coexistir junto a las alteraciones glomerulares. Se caracteriza por la presencia de infiltrado intersticial y lesiones tubulares [20].

Enfermedad vascular [20]:

– Vasculitis: depósitos vasculares de complejos inmunes, con necrosis fibrinoide. Se asocian a mal pronóstico.

– Microangiopatía trombótica: se caracteriza por la presencia de trombos vasculares asociados a anticuerpos antifosfolípidos.

– Nefroangioesclerosis asociada a hipertensión arterial.

Podocitopatía: esta entidad es muy similar a la glomerulonefritis por cambios mínimos. Se caracteriza por una fusión de los podocitos sin depósitos inmunes, ni datos clásicos de NL [20].

5. CLÍNICA

El LES es una enfermedad multisistémica que puede afectar a cualquier órgano. De forma puntual los sistemas implicados en el LES con más

frecuencia son: la piel (73%), articulaciones (62-67%), el riñón (16-38%) y serosas (15%). Las alteraciones renales pueden aparecer desde el inicio de la enfermedad, ocurriendo con una frecuencia durante toda la evolución de la enfermedad que puede llegar a oscilar de un 50 a un 75% según las fuentes consultadas [20].

El curso clínico del LES es variable caracterizado por episodios de brotes agudos de la

enfermedad, proceso de remisión y estado de cronicidad. La clínica del paciente con NL puede ser variable, presentando microhematuria y proteinuria leve, glomerulonefritis aguda o de curso rápidamente progresivo, síndrome nefrótico, enfermedad renal crónica avanzada e incluso síndrome antifosfolípido. La prevalencia de las diferentes manifestaciones clínicas de pacientes con nefropatía lúpica se muestra en la Tabla 4 [20].

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	PREVALENCIA %
Hematuria microscópica	80%
Hematuria macroscópica	< 5%
Proteinuria	100%
Proteinuria nefrótica / Síndrome nefrótico	50%
Cilindros hemáticos	30%
Insuficiencia renal	60%
Insuficiencia renal rápidamente progresiva	15%
Hipertensión arterial	30%
Alteraciones tubulares	70%

Tabla 4. Prevalencia de las manifestaciones clínicas en pacientes con nefritis lúpica (Fuente [20]).

Las manifestaciones clínicas en la NL y el pronóstico de la enfermedad renal van a depender de la clase anatomopatológica que presente el paciente (Tabla 5). Los enfermos con lesiones de Clase I, NL mesangial mínima, frecuentemente no muestran datos de nefropatía [20].

Los pacientes con NL Clase II, NL proliferativa mesangial, presentan pruebas serológicas positivas para lupus (elevación del título de anticuerpos anti-ADN y bajo nivel de complemento), pero el sedimento urinario puede presentar microhematuria, la hipertensión resulta poco frecuente, la función renal es normal y suele aparecer proteinuria inferior a un gramo diario, cuyo control suele ser fácil [20].

La presencia de NL Clase III o NL focal asocia serología de lupus activo. Produce frecuentemente hipertensión arterial, con sedimento urinario activo. La proteinuria aparece frecuentemente y es superior a un gramo diario junto con hematuria. Alrededor de un 25% de estos pacientes pueden presentar deterioro de la función renal. Puede evolucionar a la Clase IV [20].

En los sujetos que presentan hallazgos compatibles con NL Clase IV o NL difusa las manifestaciones clínicas son más graves, siendo la forma en la que más frecuentemente se toma biopsia. Suelen tener títulos muy elevados de anticuerpos anti-ADN, niveles bajos del complemento sérico y un sedimento urinario muy activo, con proteinuria manifiesta incluso en rango nefrótico. Es frecuente la presencia de hipertensión arterial y la disfunción renal es característica en esta clase [20].

La NL Clase V o membranosa se manifiesta con proteinuria o síndrome nefrótico. Puede aparecer hipertensión arterial y microhematuria. Se presenta con actividad serológica leve. La NL Clase VI o NL con esclerosis, en fase terminal de la nefropatía, ocurre en pacientes con lupus de larga evolución. Los pacientes suelen presentar microhematuria y proteinuria crónica de baja intensidad. Existe la presencia de hipertensión arterial y franco deterioro de la función renal, con bajo filtrado glomerular renal. La serología lúpica suele ser inactiva [20].

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA E INCIDENCIA	HALLAZGOS CLÍNICOS HABITUALES	HALLAZGOS HISTOLÓGICOS
Clase I, <10%	Creatinina sérica normal y analítica de orina sin alteraciones.	Microscopía óptica normal; complejos inmunes mesangiales en inmunofluorescencia.
Clase II, 10-15%	Creatinina sérica normal, microhematuria o proteinuria no nefrótica.	Complejos inmunes mesangiales / proliferación celular mesangial
Clase III, 10-30%	Proteinuria y hematuria. Hipertensión arterial. En ocasiones Insuficiencia renal.	Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar difusa, segmentaria o global activa o inactiva que involucra $\geq 50\%$ de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales.
Clase IV, 40-60% (+ frecuente biopsiada)	Proteinuria y hematuria. Hipertensión arterial. Insuficiencia renal. Título elevado de anti-ADN e hipocomplementemia.	Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar difusa, segmentaria o global activa o inactiva que involucra $\geq 50\%$ de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunes subendoteliales difusos, con o sin alteraciones mesangiales.
Clase V, 10-20%	Síndrome nefrótico con función renal normal, hipertensión arterial y microhematuria. Normalmente sin insuficiencia renal.	Complejos inmunes subepiteliales (globales o segmentarios) en el 50% de los capilares glomerulares. Puede combinarse con la clase III o IV. Puede mostrar esclerosis avanzada.
Clase VI	Insuficiencia renal progresiva con proteinuria. Sedimento normal.	Glomeruloesclerosis en el $\geq 90\%$ de los glomérulos.

Tabla 5. Correlación clínico-patológica de la nefritis lúpica (Fuente [20]).

6. DIAGNÓSTICO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA

La NL es muy variable en su presentación clínica e histológica. En general, la forma de presentación clínica permite orientar al tipo de nefropatía, pero aun así es de suma importancia disponer de la biopsia renal para definir con exactitud el tipo de nefritis, pronóstico y decisión de tratamiento. Si la proteinuria es inferior a medio gramo diario en orina de 24 horas y el paciente presenta un sedimento sin actividad no se recomienda la biopsia renal. Se recomienda un seguimiento estrecho del paciente con controles rutinarios. Sin embargo, hay ocasiones en las que está indicado repetir la biopsia renal como en situaciones de no respuesta al tratamiento, alta sospecha de progresión de la nefropatía, determinando el grado de lesiones activas o crónicas para abordar cambios en la estrategia terapéutica [21].

Los objetivos de la biopsia son: confirmar el diagnóstico, evaluar el grado de actividad y cronicidad de las lesiones, aportar información pronóstica y guiar el tratamiento. La última actualización de las recomendaciones de la Asociación Europea Conjunta contra el Reumatismo y la Asociación Renal Europea - Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes (EULAR / ERA – EDTA) para el tratamiento de la nefritis lúpica publicada en marzo de 2020 recomienda [21].

La biopsia renal debe considerarse cuando hay evidencia de afectación renal, especialmente en presencia de proteinuria persistente ≥ 0.5 g/día (o cociente proteínas/creatinina ≥ 500 mg/g en la primera orina vacía de la mañana) o una disminución inexplicable de la tasa de filtrado glomerular (definida por una tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml / min / 1.73 m²) [21].

La biopsia renal sigue siendo indispensable y su valor diagnóstico y pronóstico no puede ser

sustituido por otras variables clínicas o de laboratorio. Las biopsias renales repetidas se recomiendan en algunas circunstancias: pacientes con recaída, discordancia entre la clínica y los hallazgos histológicos o para evaluar pacientes en los que se pueda retirar el tratamiento inmunosupresor, para demostrar la posible transición de clase histológica o cambio en los índices de cronicidad y actividad; para proporcionar información pronóstica; y detectar otras patologías [21].

La mayoría de las biopsias se repiten ante sospecha de un brote de LN, proteinuria persistente o disminución de la función renal. Las biopsias por indicación clínica pueden apoyar cambios en el tratamiento [21].

La repetición de una biopsia renal para el brote es más beneficiosa para los pacientes con LN de clase 2 o 5 previa porque existe una probabilidad razonable de que la terapia pueda intensificarse. En NL clase 2 puede encontrarse un patrón más agresivo. El diagnóstico de lesiones crónicas o enfermedad inactiva puede permitir reducir o suspender la inmunosupresión. Si tras el tratamiento no se obtiene respuesta y persiste proteinuria nefrótica rebiopsiar puede no ser necesario, se podría intensificar el tratamiento. Si se produce deterioro de función renal rebiopsiar puede mostrar la presencia de lesiones cicatriciales que no responderán a tratamiento por lo que se podría suspender inmunosupresión evitando sus efectos adversos, igualmente en pacientes con respuesta mantenida la biopsia repetida puede verificar la remisión histológica permitiendo parar el tratamiento [21].

Las visitas deben programarse cada 2 a 4 semanas durante los primeros 2 a 4 meses después del diagnóstico o brote. Posteriormente las revisiones se realizarán de acuerdo con la respuesta al tratamiento. En cada visita, se evaluará corporal, presión arterial, se debe evaluar la TFG estimada, la albúmina sérica, la proteinuria, el recuento de glóbulos rojos, el sedimento en orina. Entre los marcadores serológicos actualmente disponibles, los que con mayor frecuencia se utilizan en el seguimiento de la NL son los anticuerpos anti-ADN nativo y los niveles de fracciones del complemento, C3 y C4, recomendándose su determinación al menos cada tres meses. Los anti-C1q son muy específicos de actividad renal, pero estos no suelen estar disponibles para la

práctica clínica diaria en la mayoría de los centros hospitalarios. Otros marcadores inmunológicos como los anticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm, factor reumatoide, anticardiolipina, anticoagulante lúpico, anti- β 2 GPI e inmunoglobulinas, deben ser determinados en el momento del diagnóstico pero no existe la recomendación clínica de su repetición en todas las revisiones del paciente. Su monitorización se puede espaciar con una menor frecuencia que los primeros descritos. La monitorización de la actividad de las enfermedades renales, extrarrenales y las comorbilidades es de por vida [21].

Los pacientes con alto riesgo de desarrollar afectación renal (hombres, aparición de lupus juvenil, serológicamente activos, incluida la positividad para anticuerpos anti-C1q) deben estar bajo vigilancia (al menos cada 3 meses) para detectar signos tempranos de enfermedad renal [21].

7. PRONÓSTICO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA

La evolución y el pronóstico de la nefritis lúpica son variables. El porcentaje de los pacientes que desarrollan insuficiencia renal progresiva oscila entre el 5 y el 60%. Una mayor actividad de la enfermedad condicionará peor pronóstico. Un 10% de los pacientes con nefropatía lúpica desarrollarán enfermedad renal crónica terminal, lo que da lugar a un aumento en mortalidad y disminución en la calidad de vida [22]. Las recaídas (brotos) ocurren en hasta el 50% de los pacientes y suele conllevar un cambio en el tratamiento. En diferentes estudios se ha objetivado que solamente la mitad de los pacientes logran remisión completa al año de tratamiento [23]. Lograr la remisión de la nefritis lúpica se asocia con mejores resultados a nivel renal y de mortalidad, por ello la prevención de los brotes es uno de los objetivos del tratamiento. La no utilización de antipalúdicos en el tratamiento se ha asociado con mayor tasa de brotes [24].

En la actualidad importantes avances en el tratamiento han producido mejoras en el pronóstico, incluso en las formas más graves de presentación. Atendiendo a la clasificación histopatológica, los casos en que las lesiones se limitan al

mesangio renal suelen tener una evolución y pronóstico excelentes. Los pacientes con un cuadro proliferativo focal (lesiones en menos del 50% de los glomérulos) responden bien al tratamiento y menos de un 5% evoluciona a enfermedad renal en 5 años de seguimiento. Los pacientes con un porcentaje mayor de proliferación, los que tienen lesiones necrosantes o presentan semilunas tienen un pronóstico más parecido a una Clase IV. En su evolución algunos con lesiones de Clase III evolucionan a Clase IV [23, 24].

El peor pronóstico está reportado sobre la Clase IV, proliferativa difusa, en la que bibliografía antigua recoge tasas de supervivencia inferiores al 50% a los 5 años, mientras que los datos actuales recogen una supervivencia superior al 90% en pacientes tratados con modernos inmunosupresores y con régimen de tratamiento intensivo [23, 24].

Algunos estudios han confirmado que los hallazgos de lesiones crónicas e índices de actividad altos indican una evolución peor de la nefropatía. Tras completar el tratamiento de inducción la presencia de inflamación intersticial, inmunocomplejos a nivel de los capilares glomerulares y macrófagos en luz tubular son factores de riesgo de progresión a enfermedad renal [25].

No existe unanimidad en los estudios sobre si la edad, el sexo o la raza son factores pronósticos significativos para la supervivencia renal y del paciente con LES. Sí se ha observado en la mayoría de los estudios que la raza negra sufre NL con mayor frecuencia y tiene probablemente un peor pronóstico. En algunos estudios se ha observado que los varones pueden tener un peor pronóstico, la mala adherencia terapéutica y nivel socioeconómico bajo también se han asociado a resultados adversos. El seguimiento estrecho, optimizando el control de la enfermedad y evaluando la adherencia a la medicación reducen el riesgo de brotes [26].

Respecto a los hallazgos inmunológicos algunos estudios han definido que los pacientes con títulos de anticuerpos anti-ADN elevados y los niveles bajos de complemento o valores altos de inmunocomplejos circulantes presentan un mayor riesgo de insuficiencia renal progresiva. La presencia de síndrome antifosfolípido también está asociada a peor pronóstico [27].

La hipertensión arterial, la disfunción renal y la presencia de proteinuria en rango nefrótico condicionan mal pronóstico renal según diferentes autores. Ensayos clínicos han sugerido que lograr una proteinuria inferior a 500-700mg/día predice buen resultado a nivel renal a corto plazo [27].

La tasa estandarizada de mortalidad en LES varía entre 2.4-5.9% según los datos obtenidos en estos 2 estudios. La supervivencia a 10 años supera el 90%. Las infecciones y actividad de la enfermedad autoinmune son las causas de muerte en el curso temprano de la enfermedad, mientras que, con el paso del tiempo la mortalidad se debe a enfermedad cardiovascular y efectos adversos de la medicación (p.e., los corticoesteroides) [28-30].

8. TRATAMIENTO DE LA NEFROPATÍA LÚPICA

El tratamiento inmunosupresor para inducción y mantenimiento de la remisión de la enfermedad está indicado en el LES con afectación orgánica y la monitorización debe incluir una evaluación de los índices de actividad y cronicidad mediante una evaluación global por parte del equipo médico. En tratamiento se divide en 2 partes: fase de inducción y fase de mantenimiento. El manejo de las fases activas de LN incluye un período inicial de terapia inmunosupresora intensa para controlar la actividad de la enfermedad, seguido de un período más prolongado de terapia generalmente menos intensiva para consolidar la respuesta y prevenir recaídas. No existe un consenso en las guías sobre la duración de la fase de mantenimiento [31].

Los objetivos del tratamiento son [32, 33]:

- 1) Obtener la remisión de los signos y síntomas de la enfermedad (o al menos mantener un grado de actividad bajo).
- 2) Prevenir los brotes.
- 3) Minimizar los efectos secundarios de los fármacos (mantener la dosis más baja de corticoides posible).
- 4) Mejorar la calidad de vida.

En NL, el tratamiento debe intentar obtener al menos una remisión parcial de la enfermedad a los 6-12 meses, la remisión completa de la

enfermedad a menudo requiere una duración del tratamiento más prolongada, de 12 a 24 meses [34].

No existe un consenso generalizado de los criterios clínicos y analíticos de respuesta. En la práctica clínica habitual los criterios de respuesta renal utilizados son [34]:

1. Criterios de respuesta basados en el filtrado glomerular calculado (FGe):
 - Mejoría: aumento del 25% si el FGe basal estimado no es normal.
 - Estable: valores estables para el FGe.
 - Empeoramiento: descenso del 25% de FGe o enfermedad renal crónica terminal.
2. Criterios de respuesta basados en los valores de proteinuria:
 - Mejoría: reducción de al menos un 50% del cociente proteínas/creatinina.
 - Respuesta parcial: reducción de proteinuria y cociente proteínas/creatinina 0.2-2.
 - Respuesta completa: reducción de proteinuria y cociente proteínas/creatinina < 0.2.
 - No cambio.
 - Empeoramiento: aumento del 100% de cociente proteínas/creatinina.
3. Criterios de respuesta según el sedimento urinario:
 - Mejoría: cambio de sedimento activo (>5 hemáties/campo y > 5 leucocitos/campo o >= 1 cilindro) a sedimento inactivo (<= 5 hemáties/campo y <= leucocitos/campo y ausencia de cilindros).
 - Empeoramiento: presencia de sedimento activo en paciente con sedimento previo inactivo.

La respuesta renal completa se define por FGe > 90 ml/min/1.73m² + cociente proteínas/creatinina < 0.2 + sedimento urinario inactivo + albúmina sérica normal + negativización de los anti-DNA y normalización del complemento (situación ideal analítica) [34].

La respuesta parcial se define como mejoría de los parámetros anteriores respecto al nivel inicial pero sin alcanzar la totalidad de los objetivos: estabilización o mejora de FGe (algunos autores señalan una mejora del 10%, otros una mejora del 25%), en pacientes con proteinuria inicial en rango nefrótico (>3.5 g/día) descenso por debajo de este punto, en pacientes con proteinuria inicial < 3.5g/día reducción en un 50% [34].

La probabilidad de responder al tratamiento es menor en pacientes con enfermedad más prolongada y niveles de proteinuria mayores [31]. La reducción de la proteinuria tras el tratamiento es más importante que la hematuria residual [35].

Existen tres pautas principales para el tratamiento de la nefritis lúpica: la directriz del Colegio Estadounidense de Reumatología (ACR), la directriz Enfermedad renal: mejorar los resultados globales (KDIGO) y la Liga Europea Conjunta contra el Reumatismo / Asociación Renal Europea - Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes (EULAR / ERA – EDTA): todas ellas basan sus recomendaciones en el sistema de clasificación de la Sociedad Internacional de Nefrología / Patología Renal (ISN / RPS) 2003 [35].

A raíz de las nuevas publicaciones que han ido surgiendo en los últimos años, se han ido actualizando las recomendaciones sobre los diferentes regímenes de tratamiento del LES. Se han aprobado nuevas terapias biológicas, se han impulsado regímenes de glucocorticoides alternativos y también se ha validado el uso de inhibidores de la calcineurina en el tratamiento de la nefritis lúpica [36].

Los avances en los tratamientos han dado lugar a una actualización en las recomendaciones EULAR (European League Against Rheumatism) para el tratamiento del LES tras la experiencia aportada en varios trabajos recientes [31].

Ya en un trabajo publicado hace más de 20 años se recomendaba en pacientes con afectación grave un manejo por equipo multidisciplinar [37].

MEDIDAS GENERALES

Existen algunas recomendaciones generales en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico y de la nefropatía lúpica. Fármacos como la hidroxiclороquina y los antiproteinúricos deben utilizarse en el LES según las recomendaciones de las guías clínicas [38].

Uno de los puntos sobre los que se debe incidir en el tratamiento es el control de los factores de riesgo cardiovascular: abandono del hábito tabáquico, pérdida de peso en pacientes obesos, mantener una dieta equilibrada, controlar los niveles de colesterol LDL (<= 100 mg/dL), reducir las cifras de presión arterial por

debajo 130/80mmHg (el control de presión arterial reduce los eventos cardiovasculares y mejora la supervivencia renal) y controlar la proteinuria (factor de riesgo adicional en la progresión de la enfermedad renal crónica). Los fármacos recomendados para todos los pacientes con cociente proteínas/creatinina > 500mg/g o hipertensión arterial son los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona con las precauciones y consideraciones habituales realizadas en pacientes con nefropatía e insuficiencia renal. Las estatinas se recomiendan para controlar los niveles lipídicos estimando el riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años[38].

En pacientes con elevado riesgo cardiovascular podría estar indicado el uso de ácido acetilsalicílico (100mg/día). Si se asocia síndrome antifosfolípido se puede considerar tratamiento antiplaquetario o anticoagulante en función del riesgo de hemorragia junto con la hidroxicloroquina. También se puede recomendar en pacientes con hiperuricemia una dieta con restricción de purina y valorar tratamiento hipouricemiente. Se considerará tratamiento anticoagulante en casos con síndrome nefrótico y albúmina sérica < 2g/dL [38].

La hidroxicloroquina está recomendada en el tratamiento de todos los pacientes con LES, salvo que exista alguna contraindicación para su utilización (un antipalúdico alternativo podría ser la quinacrina). El uso de antipalúdicos en estos pacientes reduce la mortalidad, previene los brotes, poseen efecto antitrombótico y mejoran el perfil metabólico aportando beneficios a nivel cardiovascular [39].

La hidroxicloroquina debe coadministrarse a una dosis que no exceda de 5 mg/kg/día y ajustarse para la tasa de filtrado glomerular según la actualización de 2019 de las recomendaciones de la Asociación Europea Conjunta contra el Reumatismo y la Asociación Renal Europea - Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes (EULAR / ERA – EDTA) para el tratamiento de la nefritis lúpica [21]. Los efectos beneficiosos están producidos por diferentes mecanismos que regulan la inmunomodulación, sin producir inmunosupresión. Su mayor utilidad se da en manifestaciones generales de la enfermedad, manifestaciones articulares y cutáneo mucosas. La dosis diaria utilizada no debería exceder los 5mg/kg que es el

punto donde el riesgo de toxicidad es más bajo, aunque estudios previos establecieron una dosis de 6.5mg/kg de peso como dosis eficaz. Se recomienda utilizar el peso corporal real (y no el ideal) para ajustar la dosis de hidroxicloroquina [40]. Los factores de riesgo para el desarrollo de retinopatía son: duración del tratamiento, enfermedad renal y enfermedad retiniana o macular preexistente [41]. En los pacientes tratados con hidroxicloroquina debe monitorizarse la presencia de efectos adversos mediante exámenes oftalmológicos. Para la monitorización de la toxicidad retiniana la actualización EULAR 2019 recomienda screening al inicio de tratamiento, tras 5 años y después continuar anualmente. La cloroquina es una alternativa a la hidroxicloroquina para pacientes alérgicos o intolerantes (aunque esto se asocia con un mayor riesgo de toxicidad ocular). La quinacrina, también un antipalúdico, se puede considerar para la enfermedad cutánea o en caso de toxicidad ocular por hidroxicloroquina [40].

Otras recomendaciones recogidas en los documentos de consenso y guías clínicas para el tratamiento de la nefropatía lúpica son:

- Se recomienda realizar protección gástrica en pacientes con tratamiento corticoideo en monoterapia y tratamiento combinado con corticoesteroides y antiinflamatorios no esteroideos de forma concomitante [42].
- Prevención de la osteoporosis/protección ósea. El documento de consenso para el tratamiento de la nefritis lúpica recomienda en pacientes con tratamiento corticoideo que reciban suplementos orales de calcio y vitamina D para realizar protección ósea si no están contraindicados. La administración de bifosfonatos se recomienda en la prevención de osteoporosis y fracturas en pacientes mayores de 50 años o si presentan historia previa de fracturas [43].
- Se desaconseja utilizar anticonceptivos estrogénicos. En mujeres por la posibilidad de empeoramiento de la nefritis lúpica y no superar una dosis acumulada de ciclofosfamida de 10g dado que la toxicidad está relacionada con la dosis acumulada y la edad de la paciente [44, 45].
- Se recomienda completar en calendario de vacunación de acuerdo a la edad del paciente

(evitando vacunas con virus vivos o atenuados). En el caso de que se requiere tratamiento con agentes biológicos se adelantará la vacunación [46].

- Antes de iniciar tratamiento inmunosupresor se debería evaluar presencia de *Mycobacterium tuberculosis* (infección activa o latente). También se deberá realizar profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* con Trimetoprim/Sulfametoxazol durante el período en el que los pacientes están en tratamiento con ciclofosfamida [47].

GLUCOCORTICOIDES

Los corticosteroides ejercen potentes efectos antiinflamatorios e inmunosupresores al reducir de forma no selectiva la expresión de citocinas y moléculas de adhesión, proporcionando alivio sintomático de forma rápida. La terapia crónica con corticosteroides produce una amplia gama de efectos adversos siendo responsables de las infecciones, de parte del daño acumulado y de la mortalidad prematura en el LES [48]. El objetivo a mediano y largo plazo debe ser minimizar la dosis diaria a ≤ 7.5 mg/día de prednisona o suspender si es posible [31]. Los pacientes que toman 20 mg de prednisona o más tienen un aumento de 5 veces en eventos cardiovasculares [49], por cada aumento de 10 mg/día se produce un aumento de 11 veces en el número de infecciones graves. Las dosis altas de metilprednisolona (generalmente 250-1000 mg / día durante 3 días) se usan en situaciones agudas que amenazan los órganos (p.e nefritis lúpica) [50].

INMUNOSUPRESORES

Los inmunosupresores facilitan una reducción más rápida de la dosis de glucocorticoides y pueden prevenir brotes de la enfermedad [51].

La elección del agente inmunosupresor dependerá de las manifestaciones prevalentes de la enfermedad, de la edad del paciente, de la posibilidad de maternidad/paternidad y del coste [51].

El micofenolato se utiliza como primera línea en el tratamiento de la nefritis lúpica y se usa comúnmente para enfermedades cutáneas resistentes, serositis y algunos casos de afectación neurológica. Para la enfermedad renal, tiene una

eficacia similar a la ciclofosfamida con un perfil de toxicidad más bajo [52] y parece estar asociada con un menor riesgo de brote a largo plazo que la azatioprina en el tratamiento de mantenimiento. El micofenolato es equivalente a la ciclofosfamida intravenosa como terapia de inducción en la nefritis lúpica. Para los pacientes con intolerancia gastrointestinal con micofenolato mofetilo, el micofenolato sódico con recubrimiento entérico es una alternativa [53].

La azatioprina actúa inhibiendo el metabolismo de las purinas y puede usarse para tratar la nefritis lúpica, pero en muchos casos ha sido reemplazada por micofenolato mofetilo [53].

El metotrexato se utiliza comúnmente para pacientes con LES que tienen artritis inflamatoria y enfermedad cutánea. Tiene efecto ahorrador de esteroides y disminuye modestamente la actividad general de la enfermedad [53].

La ciclofosfamida se puede considerar en enfermedades con riesgo de órganos (especialmente renal, pulmonar o neurológica grave) y como terapia de rescate en manifestaciones de órganos no principales refractarios. Debido a sus efectos gonadotóxicos, debe usarse con precaución en mujeres y hombres en edad fértil [54].

También se deben considerar como riesgos de la terapia con ciclofosfamida la posible aparición de tumores e infecciones [55]. Las dosis altas de ciclofosfamida intravenosa (0.5-1 g/m² mensuales durante 6 meses) combinadas con corticosteroides ha sido la estrategia de elección para la nefritis lúpica proliferativa y el LES que amenaza los órganos debido a la superioridad frente a los corticosteroides solos. El estudio Euro-Lupus probó que dosis de 500 mg cada 2 semanas durante 3 meses tenía una eficacia similar en nefritis lúpica con menos infecciones [56].

El tacrolimus es el inhibidor de calcineurina de elección en el LES. Se ha evaluado como monoterapia y en combinación con otros inmunosupresores. Se ha demostrado que es aditivo al micofenolato mofetilo para la nefritis lúpica [57] o como alternativa al micofenolato mofetilo [58].

AGENTES BIOLÓGICOS

En ensayos clínicos no se encontró que rituximab fuera más efectivo que el tratamiento estándar, sin embargo, se objetivo buena respuesta

de trombocitopenia y la hipocomplementemia por lo que podría ser útil en determinados pacientes. En nefropatía lúpica se considera después del fracaso de las terapias de primera línea (ciclofosfamida, micofenolato mofetilo) o en la enfermedad recurrente. En enfermedad extrarrenal severa (principalmente hematológica y neuropsiquiátrica) se utiliza en resistencia a otros agentes inmunosupresores y belimumab, o en pacientes con contraindicaciones para estos medicamentos [59].

El Belimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a BAFF soluble (factor activador de células B), actúa disminuyendo el número de células B activadas. Se administra como una infusión intravenosa mensual o como una inyección subcutánea semanal. Se puede considerar como tratamiento complementario en la enfermedad extrarrenal con control inadecuado (pacientes con alta actividad de la enfermedad a pesar de la terapia habitual), pacientes con dependencia de esteroides (para facilitar la conservación de glucocorticoides) y para disminuir el riesgo de brotes extrarrenales [60].

ENFERMEDAD RENAL

El tratamiento de NL incluye una fase de inducción inicial, seguida de una fase de mantenimiento más prolongada. Micofenolato y ciclofosfamida son los agentes inmunosupresores de elección para el tratamiento de inducción. Se prefieren dosis bajas de ciclofosfamida (pauta Euro-Lupus) dado que tiene una eficacia similar con menores efectos secundarios [54]. En la formas más graves (filtrado glomerular reducido, presencia de semilunas, necrosis fibrinoide, atrofia tubular/fibrosis intersticial) asociadas a mayor riesgo de progresión a enfermedad renal crónica terminal los datos publicados respaldan la utilización de micofenolato o dosis altas de ciclofosfamida [61].

Como terapia de mantenimiento pueden usarse azatioprina o micofenolato (este asociado a menos recaídas. La elección depende del tratamiento utilizado en inducción y de las características del paciente. En enfermedad refractaria podría considerarse el rituximab [61].

Un descenso significativo de proteinuria <1g/día a los 6 meses o < 0.8g/día a los 12 meses es

predicador de resultado favorable a largo plazo a nivel renal [35].

Actualmente los inhibidores de la calcineurina pueden considerarse agentes de segunda línea para la terapia de inducción o mantenimiento, principalmente en nefropatía lúpica membranosa, podocitopatía o enfermedad proliferativa con síndrome nefrótico refractario. Varios estudios observacionales han demostrado que la combinación CNI / MMF es efectiva en la enfermedad refractaria a la terapia estándar [57].

Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la nefritis lúpica según la última actualización EULAR 2019 son [31]:

- El reconocimiento temprano de los signos de afectación renal y, cuando está presente, la realización de una biopsia renal diagnóstica es esenciales para garantizar resultados óptimos.
- Se recomienda micofenolato o ciclofosfamida intravenosa en dosis bajas como tratamiento de inducción (inducción), ya que tienen la mejor relación eficacia / toxicidad.
- En pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal (tasa de filtración glomerular reducida, presencia histológica de medias lunas fibrosas o necrosis fibrinoide, o atrofia tubular / fibrosis intersticial], se pueden considerar regímenes similares, pero también se pueden usar ciclofosfamida intravenosa en dosis altas.
- Para el tratamiento de mantenimiento se debe usar micofenolato o azatioprina.
- En casos con respuesta renal incompleta (proteinuria persistente > 0.8-1 g / 24 horas después de al menos 1 año de tratamiento inmunosupresor), la biopsia repetida puede distinguir las lesiones renales crónicas de las activas.
- El micofenolato puede combinarse con una dosis baja de un inhibidor de calcineurina en el síndrome nefrótico grave o una respuesta renal incompleta, en ausencia de hipertensión no controlada, índice de cronicidad elevado en la biopsia renal y / o reducción de la tasa de filtrado glomerular.

El abordaje terapéutico está categorizado según los hallazgos obtenidos en la biopsia renal, atendiendo a la clase histológica y a los índices de actividad o cronicidad de la lesión, es decir, en base a la posible reversibilidad de las lesiones. El tratamiento inmunosupresor ideal sería aquel

que permita conseguir un adecuado control de la enfermedad, con los menores efectos secundarios posibles y con menor riesgo de recidivas [31].

A continuación, se describen las pautas de tratamiento habituales de inmunosupresión, en fase de inducción y mantenimiento, atendiendo a las recomendaciones realizadas en las guías KDIGO Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis y a las indicaciones establecidas en el Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). Como generalidades, las clase I y II no requieren tratamiento inmunosupresor salvo que haya manifestaciones extrarrenales. En nefritis lúpica clase II, la presencia de proteinuria significativa debe provocar una reevaluación histológica para la detección de cambios proliferativos. Las clases III y IV deben recibir tratamiento inmunosupresor. La clase V tratamiento inmunosupresor en caso de proteinuria nefrótica, o en casos con proteinuria >1 g/día a pesar del uso óptimo de bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona para un período de tiempo razonable de al menos 3 meses. La nefropatía lúpica clase V sin proteinuria nefrótica se manejará con tratamiento antiproteinúrico (bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona). La clase VI no precisa tratamiento inmunosupresor, deberá manejarse con medidas renoprotectoras y anti-proteinúricos [31].

TRATAMIENTO EN LA NL CLASE I

Estos casos no precisan tratamiento inmunosupresor, puesto que no se acompaña de alteraciones clínicas ni analíticas, el paciente está asintomático desde el punto de vista nefrológico y sólo se dispone del hallazgo histológico como prueba del daño renal subclínico. El tratamiento debe orientarse al control de las manifestaciones extrarrenales [31].

TRATAMIENTO EN LA NL CLASE II

En esta situación no hay datos con un nivel alto de evidencia científica acerca del tratamiento más adecuado. En principio, los pacientes no precisan tratamiento inmunosupresor. El

tratamiento debe guiarse por las manifestaciones extrarrenales [31].

Si en su evolución se detecta la presencia de proteinuria significativa (en rango nefrótico a pesar del tratamiento renoprotector) y/o deterioro de función renal no atribuible a factores funcionales, se sugiere tratamiento esteroideo con prednisona (dosis máxima de 0.5 mg/kg/día) de 2 a 4 semanas con reducción posterior. En esta situación podría ir acompañado o no de fármacos inmunosupresores (azatioprina, micofenolato) para poder reducir la dosis de esteroides a corto plazo. Duración de 6 a 12 meses [31].

TRATAMIENTO DE LA NL CLASES III (A Y A/C) Y IV (A Y A/C)

Los pacientes afectados por las clases más graves y con índices de actividad elevados deben ser tratados con corticoides e inmunosupresores [31].

El objetivo del tratamiento inicial o de inducción en estos subtipos debe ser, en un primer momento, alcanzar una respuesta completa, definida ésta como: la normalización de la creatinina sérica, proteinuria inferior a 500 mg/día, ausencia de sedimento urinario activo y normalización de los parámetros inmunológicos (C3 y anti-ADN habitualmente). Puede ocurrir que sólo se alcance una respuesta parcial, ocurriendo esto cuando los parámetros renales anómalos muestran una mejoría del 50% respecto al periodo basal y sin empeoramiento (aumento mayor del 10%) de ningún otro parámetro renal normal. Tras el tratamiento de inducción, en una segunda fase, está dirigido a mantener la respuesta con el menor riesgo de recidivas (tratamiento de mantenimiento) [31].

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN (3-6 MESES)

La actualización de 2019 de las recomendaciones de la Asociación Europea Conjunta contra el Reumatismo y la Asociación Renal Europea – Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes (EULAR / ERA – EDTA) para el tratamiento de la nefritis lúpica establece las siguiente recomendaciones[31]:

- Recomienda dada la mejor relación eficacia/toxicidad en pacientes con nefropatía lúpica clase III o IV: micofenolato mofetilo (MMF) a dosis de 2-3 g/día (o su dosis equivalente de

ácido micofenólico) o ciclofosfamida intravenosa (500mg cada 2 semanas, total de 6 dosis) en combinación con glucocorticoides.

- En pacientes con proteinuria en rango nefrótico una alternativa es la combinación de MMF (1-2g/día) o ácido micofenólico en dosis equivalente asociados a tacrolimus.
- En pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal (filtrado glomerular disminuido, necrosis fibrinoide o inflamación intersticial grave en la biopsia) pueden tratarse con ciclofosfamida a dosis altas intravenosas (0.5-0.75 g/m² mensual por 6 meses) asociado a glucocorticoides.
- Se recomiendan los pulsos intravenosos de metilprednisolona durante 3 días consecutivos (dosis total de 500–2500 mg, dependiendo de la gravedad de la enfermedad), seguido de prednisona oral (0.3–0.5 mg/kg/día) durante un máximo de 4 semanas, disminuyendo progresivamente a ≤ 7.5 mg/día por 3 a 6 meses con el objetivo de reducir la dosis acumulada de glucocorticoides.

Ciclofosfamida: administrada en pulsos intravenosos. Pueden utilizarse el protocolo clásico del National Institutes of Health (NIH) (pulsos mensuales de 0,5-1 g/m² de superficie corporal, durante seis meses) o el protocolo Euro-Lupus (pulsos quincenales de 500 mg, durante tres meses, seis dosis totales, precedido de metilprednisolona a dosis de 750 mg/día, tres días consecutivos). La ciclofosfamida es de elección en pacientes con enfermedad grave, insuficiencia renal progresiva y/o semilunas en la biopsia [31].

Micofenolato: la dosis inicial de inducción es de 500 mg/12 horas de micofenolato mofetilo o 360 mg/12 horas de micofenolato sódico con cubierta entérica. Esta dosis se incrementa progresivamente cada 2 semanas, alcanzando una dosis de 2-3 gr/día (micofenolato mofetilo) o 1.440-1.800 mg/día (micofenolato sódico), repartidos en dos o tres tomas diarias. En general, los pacientes de raza negra, mestizos y latinoamericanos parecen responder mejor al micofenolato [31].

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Si se logra una mejora después del tratamiento de inducción, se recomienda la inmunosupresión

de mantenimiento con MMF / MPA (dosis: 1 a 2 g / día) o AZA (2 mg/kg/día) (preferido si se contempla el embarazo) en combinación con dosis bajas de prednisona (2.5-5 mg/día). Se ha objetivado superioridad del micofenolato frente a la azatioprina (menor tasa de recidiva), por lo que considera de primera elección si no hay contraindicación. En caso de utilizarse micofenolato sódico con cubierta entérica la dosis recomendada es 1.080-1.440 mg/día [31].

Se puede intentar la retirada gradual del tratamiento (primero los glucocorticoides, luego los fármacos inmunosupresores) después de al menos 3 a 5 años de tratamiento en respuesta clínica completa. Hidroxicloroquina debe continuarse a largo plazo [31].

TRATAMIENTO DE LA NL CLASE V

En los pacientes con NL Clase V con función renal normal y proteinuria no nefrótica se recomienda tratamiento inicial sintomático y general del LES, incluyendo agentes antiproteinúricos (bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldoesterona) [31].

En los pacientes con NL Clase V pura que presenten proteinuria nefrótica y/o insuficiencia renal, además de las medidas anteriores, se recomienda tratamiento de inducción con bolos de metilprednisolona intravenosa (3 pulsos en 3 días seguidos de 250-750mg/día) para una dosis total entre 500-2500mg en función de la gravedad de la enfermedad en combinación con MMF 2-3g/día (o su dosis equivalente de MPA). Tras los 3 bolos se continuará con prednisona 20mg/día, reduciendo a 5mg/día a los 3 meses [31].

Como alternativa se incluyen: ciclofosfamida intravenosa (con las mismas dosis que en NL clases III y IV) o anticalcineurínicos (preferiblemente tacrolimus (0.05mg/kg/día o ciclosporina 2-5mg/kg/día). En pacientes con proteinuria en rango nefrótico se recomienda tacrolimus combinado con MMF/MPA. Puede utilizarse también azatioprina a dosis 2mg/kg/día [31].

Como tratamiento de mantenimiento se aconseja asociar dosis bajas de esteroides a una de las siguientes opciones: anticalcineurínicos, azatioprina o micofenolato. La duración del tratamiento y las dosis de los fármacos aconsejadas son similares a lo descrito para las Clases III y IV.

El tratamiento de mantenimiento deberá continuarse al menos 3 años. Las formas combinadas se recomienda tratarlas como las proliferativas [31].

TRATAMIENTO DE LA NL CLASE VI

La NL Clase VI refleja desde un punto de vista funcional renal la situación final de la nefropatía, enfermedad renal crónica avanzada estadio 5 de la clasificación K/DOQI. En la histología existe al menos un 90% de glomeruloesclerosis, acompañado habitualmente de un importante daño crónico a nivel tubulointersticial. No se aconseja tratamiento esteroideo ni inmunosupresor específico, salvo el necesario para controlar las manifestaciones extrarrenales del LES. En general, la actividad lúpica es infrecuente en este estadio avanzado de enfermedad renal. Se realizará tratamiento renoprotector (incluyendo bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona) [31].

El paciente debe ser incluido y valorado en la consulta de enfermedad renal crónica avanzada cuando el nivel de FG estimado es inferior a 20 ml/min/1.73 m². Se debe orientar al paciente hacia las distintas modalidades de terapia renal sustitutiva y abordar las complicaciones derivadas de la situación de uremia avanzada [31].

PACIENTES RESISTENTES O NO RESPONDEDORES AL TRATAMIENTO INICIAL

La resistencia al tratamiento es la ausencia de respuesta total o parcial de afectación renal tras haber completado la fase de inducción. Se debe comprobar el cumplimiento terapéutico y valorar repetir la biopsia renal para descartar otros procesos asociados, así como la posible transición a otro tipo de nefritis y el grado de actividad y cronicidad de las lesiones [31].

Se recomienda que los enfermos resistentes al tratamiento inicial con ciclofosfamida o micofenolato sean tratados con el esquema terapéutico de inducción alternativo (micofenolato o ciclofosfamida respectivamente) [31].

En aquellos pacientes en los que se demuestre resistencia a ambos fármacos, se recomiendan las siguientes alternativas: rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico, dirigido frente a

linfocitos B que expresan receptor CD20), anticalcineurínicos (ciclosporina A o tacrolimus), inmunoglobulinas o terapias combinadas (micofenolato asociado a un anticalcineurínico) [31].

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA TERMINAL

Pueden utilizarse todos los métodos disponibles de terapia renal sustitutiva en los pacientes con LES. La inmunosupresión en los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis debe guiarse por las manifestaciones extrarrenales [31].

El trasplante renal puede considerarse cuando el LES extrarrenal está clínicamente inactivo durante al menos 6 meses. La presencia de anticuerpos antifosfolípido debe medirse durante la preparación al trasplante ya que se asocian con mayor riesgo de eventos vasculares en el injerto [31].

EMBARAZO

Puede planificarse el embarazo en pacientes estables con nefritis lúpica inactiva. El filtrado glomerular debe ser > 50ml/min y el índice proteínas/creatinina < 500mg/g durante los 6 meses previos [31].

Respecto al tratamiento son compatibles: hidrocicloroquina, prednisona, azatioprina y anticalcineurínicos (especialmente tacrolimus). Deberá continuarse durante el embarazo y lactancia a dosis seguras. Deben retirarse al menos de 3 a 6 meses antes el MM/MPA y garantizar un inmunosupresor alternativo que prevenga recaídas [31].

Se recomienda el ácido acetilsalicílico para reducir el riesgo de preeclampsia, las pacientes deberán ser evaluadas mensualmente (incluyendo obstetricia) [31].

Los brotes pueden tratarse con pulsos de metilprednisolona intravenosa si es preciso y con la medicación compatible con el embarazo [31].

RECIDIVAS

La recidiva consiste en la reaparición de la enfermedad tras haber inducido una respuesta parcial o completa. Puede presentarse en cualquier momento de la evolución del LES. Las recurrencias a veces coinciden con la disminución

de la inmunosupresión o la suspensión de ésta. La recidiva debe sospecharse en pacientes estables en los que aparezcan síntomas extrarrenales de nuevo y una activación del sedimento urinario, con aumento de la proteinuria y/o ascenso de la creatinina plasmática, acompañado todo ello de actividad serológica (aumento del título de anticuerpos ANA y anti-ADN e hipocomplementemia). Las recidivas empeoran el pronóstico renal y deben tratarse precozmente para minimizar el riesgo de fibrosis residual [43].

Las recidivas pueden dividirse en [43]:

- Leve: cursan con alteraciones en el sedimento urinario.
- Moderada: aumento de proteinuria y/o aumento de creatinina sérica (si la creatinina basal es < 2mg/dL un aumento de 0.2-1mg/dL, si la creatinina basal es > 2mg/dL un aumento de 0.4-1.5mg/dL).
- Grave: cociente proteínas/creatinina > 5, aumento de creatinina (si basal < 2mg/dL un

aumento > 1 mg/dL, si la creatinina basal es > 2mg/dL un aumento > 1.5 mg/dL).

En caso de recidiva tras una respuesta completa o parcial, enfermedad activa que no responde o refractaria, se recomienda reiniciar tratamiento de inducción cambiando a una de las terapias iniciales alternativas. Se puede administrar rituximab (1000mg los días 0 y 14). Según las guías clínicas, si se indicó ciclofosfamida en el ciclo previo de inducción y el riesgo de toxicidad es alto, por la dosis acumulada o por aparición de efectos adversos, estaría indicado el uso de micofenolato.

Al igual que en los casos de resistencia en los que no se logran los objetivos del tratamiento, se debe comprobar el cumplimiento terapéutico, monitorizar terapéutica de los medicamentos y valorar la repetición de la biopsia renal para descartar otros procesos asociados, la posible transición a otro tipo de nefritis y el grado de actividad/cronicidad de las lesiones.

TRATAMIENTO NEFRITIS LÚPICA	
EN TODOS LOS PACIENTES: <ul style="list-style-type: none"> - Control de factores de riesgo cardiovascular - Antiproteinúricos (IECA/ARA-II) - Hidroxicloroquina: dosis 5mg/kg/día 	EVALUAR INDIVIDUALMENTE <ul style="list-style-type: none"> - AAS 100mg/día si alto riesgo cardiovascular - Anticoagulación oral en síndrome nefrótico con albúmina sérica <2g/dL - Necesidad de protección gástrica / Protección ósea / Vacunación
CLASE I Tratamiento renoprotector (antiproteinúricos)	CLASE II Tratamiento con antiproteinúricos <ul style="list-style-type: none"> - Si proteinuria nefrótica a pesar de antiproteinúricos o deterioro de función renal no atribuible a factores funcionales: PDN 0.5mg/kg/día durante 2 a 4 semanas y reducción posterior + MMF o AZA. Duración total 6-12 meses
CLASE III y IV	
INDUCCIÓN <ul style="list-style-type: none"> - MMF 2-3 g/día (o dosis equivalente MPA) o CFM i.v. (500mg cada 2 semanas, total de 6 dosis) + corticoides (pulsos intravenosos de MTP durante 3 días consecutivos (250-750mg/día) seguido de PDN oral (0.3-0.5 mg/kg/día) 4 semanas, disminuyendo progresivamente a ≤7.5 mg/día por 3 a 6 meses - Si alto riesgo de insuficiencia renal/semilunas/necrosis fibrinoide: CFM dosis altas (0.5-0.75 g/m2 mensual por 6 meses) - Si proteinuria en rango nefrótico alternativa: MMF / MPA + TAC (0.05mg/kg/día) 	
MANTENIMIENTO <ul style="list-style-type: none"> - MMF / MPA (dosis: 1-2 g/día) o AZA (2 mg/kg/día) (preferido si se contempla el embarazo) + PDN (2.5-5 mg/día). Al menos 3 a 5 años 	

CLASE V	
INDUCCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> - Función renal normal y proteinuria no nefrótica: tratamiento con antiproteínúricos - Proteinuria nefrótica y/o insuficiencia renal: bolos de MTP i.v. (3 pulsos en 3 días seguidos de 250-750 mg/día) y continuar con PDN 20 mg/día, reduciendo a 5mg/día a los 3 meses + MMF 2-3 g/día (o dosis equivalente de MPA) - Alternativa: CFM i.v. (mismas dosis que en NL clases III y IV) o anticalcineurínicos (preferiblemente TAC 0.05 mg/kg/día o CIC 2-5 mg/kg/día). Puede combinarse TAC con MMF/MPA. Puede utilizarse también AZA (dosis 2 mg/kg/día)
MANTENIMIENTO	dosis bajas de corticoides + TAC o MMF o AZA (a las mismas dosis que en clases III y IV)
CLASE VI	
Tratamiento renoprotector (antiproteínúricos). Tratamiento de enfermedad renal crónica avanzada. Preparación para el tratamiento renal sustitutivo.	
AAS: ácido acetilsalicílico. AZA: azatioprina. CIC: ciclosporina. CFM: ciclofosfamida. HCQ: hidroxiclороquina. MMF: micofenolato mofetil. MPA: micofenólico sódico. MTP: metilprednisolona. PDN: prednisona. TAC: tacrolimus.	

Tabla 6. Tratamiento nefritis lúpica. (Fuente: elaboración personal).

ANEXO ABREVIATURAS

ACR: Colegio Americano de Reumatología
ANA: anticuerpos antinucleares
BAFF: factor activador de células B
DNA/ADN: Ácido desoxirribonucleico.
EDTA: Asociación Europea de Diálisis y Trasplantes
ERA: Asociación Renal Europea
EULAR: Asociación Europea Conjunta contra el Reumatismo
FGe: Filtrado glomerular estimado.
HLA: antígeno leucocitario humano.
IF: Inmunofluorescencia
ISN: Sociedad Internacional de Nefrología
LDH: lactato deshidrogenasa
LDL: colesterol de baja densidad
LES: Lupus Eritematoso Sistémico
ME: microscopía electrónica
MM: micofenolato mofetilo
MO: microscopía óptica.
MPA: ácido micofenólico
NET: trampas extracelulares de neutrófilos
NL: nefropatía lúpica
RPS: Sociedad de Patología Renal
SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TLR: receptors toll-like
USRDS: United States Renal Data Service

BIBLIOGRAFÍA

1. Hochberg, M.C., *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification*

of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum, 1997. **40**(9): p. 1725.

2. Petri, M., A. Orbai, and G. Alarcón, *Revision of classification criteria for systemic lupus erythematosus*. Arthritis & Rheumatism, 2012.
3. Aringer, M., et al., *2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus*. Arthritis Rheumatol, 2019. **71**(9): p. 1400-1412.
4. Alarcón, A. and S. Graciela, *Multiethnic lupus cohorts: what have they taught us?* Reumatología clínica, 2011. **7**(1): p. 3-6.
5. Ugarte-Gil, M.F., et al., *The number of flares patients experience impacts on damage accrual in systemic lupus erythematosus: data from a multiethnic Latin American cohort*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(6): p. 1019-23.
6. Seoane-Mato, D., et al., *Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology*. Reumatol Clin, 2019. **15**(2): p. 90-96.
7. Danchenko, N., J.A. Satia, and M.S. Anthony, *Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden*. Lupus, 2006. **15**(5): p. 308-18.
8. Osio-Salido, E. and H. Manapat-Reyes, *Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Asia*. Lupus, 2010. **19**(12): p. 1365-73.
9. Feldman, C.H., et al., *Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000-2004*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(3): p. 753-63.

10. Contreras, G., et al., *Outcomes in African Americans and Hispanics with lupus nephritis*. *Kidney Int*, 2006. **69**(10): p. 1846-51.
11. Burgos, P.I., et al., *US patients of Hispanic and African ancestry develop lupus nephritis early in the disease course: data from LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LXXIV)*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(2): p. 393-4.
12. Freedman, B.I., et al., *End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APO1*. *Arthritis Rheumatol*, 2014. **66**(2): p. 390-6.
13. McCarty, G.A., J.B. Harley, and M. Reichlin, *A distinctive autoantibody profile in black female patients with lupus nephritis*. *Arthritis Rheum*, 1993. **36**(11): p. 1560-5.
14. Yap, D.Y., et al., *Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis*. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. **27**(8): p. 3248-54.
15. Chen, Y.E., et al., *Value of a complete or partial remission in severe lupus nephritis*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008. **3**(1): p. 46-53.
16. Niu, Z., P. Zhang, and Y. Tong, *Value of HLA-DR genotype in systemic lupus erythematosus and lupus nephritis: a meta-analysis*. *Int J Rheum Dis*, 2015. **18**(1): p. 17-28.
17. Banchereau, R., et al., *Personalized Immunomonitoring Uncovers Molecular Networks that Stratify Lupus Patients*. *Cell*, 2016. **165**(3): p. 551-65.
18. Hakkim, A., et al., *Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010. **107**(21): p. 9813-8.
19. Birmingham, D.J., et al., *Relationship of Circulating Anti-C3b and Anti-C1q IgG to Lupus Nephritis and Its Flare*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016. **11**(1): p. 47-53.
20. Almaani, S., A. Meara, and B.H. Rovin, *Update on Lupus Nephritis*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017. **12**(5): p. 825-835.
21. Fanouriakis, A., et al., *2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis*. *Ann Rheum Dis*, 2020. **79**(6): p. 713-723.
22. Hanly, J.G., et al., *The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2016. **55**(2): p. 252-62.
23. Hahn, B.H., et al., *American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. **64**(6): p. 797-808.
24. Davidson, J.E., et al., *Renal Remission Status and Longterm Renal Survival in Patients with Lupus Nephritis: A Retrospective Cohort Analysis*. *J Rheumatol*, 2018. **45**(5): p. 671-677.
25. Hill, G.S., et al., *Predictive power of the second renal biopsy in lupus nephritis: significance of macrophages*. *Kidney Int*, 2001. **59**(1): p. 304-16.
26. Petri, M., et al., *Morbidity of systemic lupus erythematosus: role of race and socioeconomic status*. *Am J Med*, 1991. **91**(4): p. 345-53.
27. McLaughlin, J.R., et al., *Kidney biopsy in systemic lupus erythematosus. III. Survival analysis controlling for clinical and laboratory variables*. *Arthritis Rheum*, 1994. **37**(4): p. 559-67.
28. Bernatsky, S., et al., *Mortality in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2006. **54**(8): p. 2550-7.
29. Mok, C.C., et al., *Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China*. *Arthritis Rheum*, 2011. **63**(5): p. 1182-9.
30. Kasitanon, N., L.S. Magder, and M. Petri, *Predictors of survival in systemic lupus erythematosus*. *Medicine (Baltimore)*, 2006. **85**(3): p. 147-56.
31. Fanouriakis, A., et al., *2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2019. **78**(6): p. 736-745.
32. van Vollenhoven, R., et al., *A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS)*. *Ann Rheum Dis*, 2017. **76**(3): p. 554-561.
33. van Vollenhoven, R.F., et al., *Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force*. *Ann Rheum Dis*, 2014. **73**(6): p. 958-67.
34. Radhakrishnan, J. and D.C. Cattran, *The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient*. *Kidney Int*, 2012. **82**(8): p. 840-56.
35. Dall'Era, M., et al., *Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort*. *Arthritis Rheumatol*, 2015. **67**(5): p. 1305-13.
36. Boumpas, D.T., G.K. Bertsias, and A. Fanouriakis, *2008-2018: a decade of recommendations for systemic lupus erythematosus*. *Ann Rheum Dis*, 2018. **77**(11): p. 1547-1548.
37. Ward, M.M., *Hospital experience and mortality in patients with systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1999. **42**(5): p. 891-8.
38. Faurschou, M., et al., *Long-term mortality and renal outcome in a cohort of 100 patients with lupus*

- nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2010. **62**(6): p. 873-80.
39. Ruiz-Irastorza, G., et al., *Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(1): p. 20-8.
 40. Durcan, L., et al., *Hydroxychloroquine Blood Levels in Systemic Lupus Erythematosus: Clarifying Dosing Controversies and Improving Adherence*. *J Rheumatol*, 2015. **42**(11): p. 2092-7.
 41. Kim, J.W., et al., *Risk of Retinal Toxicity in Longterm Users of Hydroxychloroquine*. *J Rheumatol*, 2017. **44**(11): p. 1674-1679.
 42. Hernández-Díaz, S. and L.A. Rodríguez, *Steroids and risk of upper gastrointestinal complications*. *Am J Epidemiol*, 2001. **153**(11): p. 1089-93.
 43. Ruiz-Irastorza, G., et al., *[Diagnosis and treatment of lupus nephritis]*. *Rev Clin Esp*, 2012. **212**(3): p. 147.e1-30.
 44. Sánchez-Guerrero, J., et al., *A trial of contraceptive methods in women with systemic lupus erythematosus*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(24): p. 2539-49.
 45. Katsifis, G.E. and A.G. Tzioufas, *Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide*. *Lupus*, 2004. **13**(9): p. 673-8.
 46. van Assen, S., et al., *EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases*. *Ann Rheum Dis*, 2011. **70**(3): p. 414-22.
 47. Mekinian, A., et al., *[Positive Pneumocystis jirovecii PCR in immunocompromised patients with a systemic disease: infection or colonisation?]*. *Rev Med Interne*, 2010. **31**(3): p. 194-9.
 48. Chen, H.L., et al., *Cumulative Burden of Glucocorticoid-related Adverse Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Findings from a 12-year Longitudinal Study*. *J Rheumatol*, 2018. **45**(1): p. 83-89.
 49. Magder, L.S. and M. Petri, *Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus*. *Am J Epidemiol*, 2012. **176**(8): p. 708-19.
 50. Ruiz-Irastorza, G., et al., *Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Res Ther*, 2009. **11**(4): p. R109.
 51. Pego-Reigosa, J.M., et al., *Efficacy and safety of nonbiologic immunosuppressants in the treatment of nonrenal systemic lupus erythematosus: a systematic review*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2013. **65**(11): p. 1775-85.
 52. Ginzler, E.M., et al., *Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(21): p. 2219-28.
 53. Dooley, M.A., et al., *Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(20): p. 1886-95.
 54. Tamirou, F., et al., *Brief Report: The Euro-Lupus Low-Dose Intravenous Cyclophosphamide Regimen Does Not Impact the Ovarian Reserve, as Measured by Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone*. *Arthritis Rheumatol*, 2017. **69**(6): p. 1267-1271.
 55. Hsu, C.Y., et al., *Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus erythematosus: a nested case-control study*. *Rheumatology (Oxford)*, 2017. **56**(4): p. 620-628.
 56. Houssiau, F.A., et al., *Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide*. *Arthritis Rheum*, 2002. **46**(8): p. 2121-31.
 57. Ikeuchi, H., et al., *Efficacy and safety of multi-target therapy using a combination of tacrolimus, mycophenolate mofetil and a steroid in patients with active lupus nephritis*. *Mod Rheumatol*, 2014. **24**(4): p. 618-25.
 58. Mok, C.C., et al., *Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up*. *Ann Rheum Dis*, 2016. **75**(1): p. 30-6.
 59. Rovin, B.H., et al., *Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(4): p. 1215-26.
 60. van Vollenhoven, R.F., et al., *Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response*. *Ann Rheum Dis*, 2012. **71**(8): p. 1343-9.
 61. Walsh, M., et al., *Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis with poor kidney function: a subgroup analysis of the Aspreva Lupus Management Study*. *Am J Kidney Dis*, 2013. **61**(5): p. 710-5.

CAPÍTULO 10

NEFROPATÍA DE LAS VASCULITIS. PÚRPURA DE SCHÖNLEIN-HENOCH. SÍNDROME DE GODPASTURE. SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO/ PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA

Dr. D. JOSÉ LUIS LERMA MÁRQUEZ

Responsable del Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.
Miembro del Grupo de Teranóstica de enfermedades renales y cardiovasculares
y del Grupo de Enfermedades óseas e inflamatorias Musculoesqueléticas del IBSAL

1. DEFINICIÓN

El término vasculitis engloba un conjunto de enfermedades con gran diversidad de signos, síntomas y formas de presentación clínica que puede afectar a cualquier vaso del organismo cuyo denominador común es una inflamación de la pared vascular [1].

Por todo lo anterior, en no pocas ocasiones conlleva un desafío diagnóstico para el clínico.

2. CLASIFICACIÓN

Aunque han existido diversas clasificaciones, la más aceptada y didáctica es la de Chapel Hill (Figura 1) que se expone a continuación, si bien es un tema complejo en continua revisión:

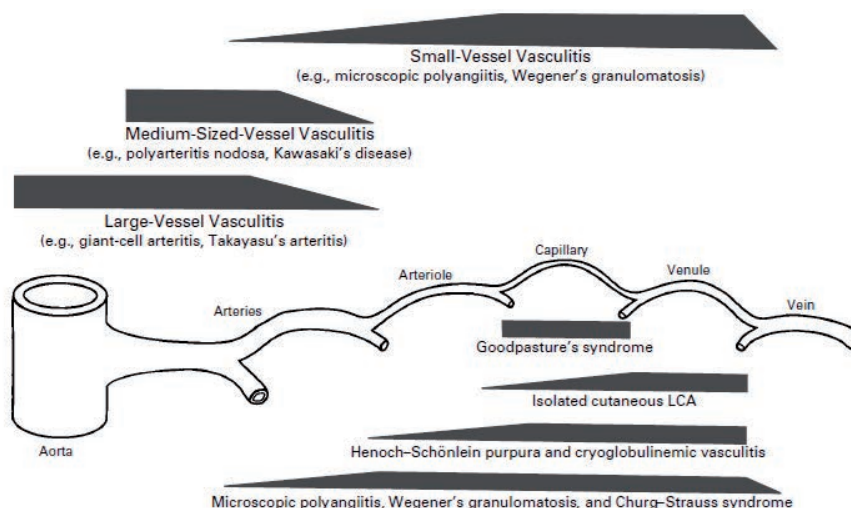


Figura 1. Clasificación de las vasculitis de acuerdo al calibre de los vasos afectados. (Fuente [1])

VASCULITIS DE GRAN VASO:

- Arteritis de células gigantes (arteritis de la temporal): Arteritis granulomatosa de la aorta y sus grandes ramas. Afecta con frecuencia a ramas extracraneales de la carótida, en especial a la arteria temporal. Suele darse en mayores de 40 años, con frecuencia asociado a polimialgia reumática [1-3].
- Arteritis de Takayasu: Inflamación granulomatosa de aorta y sus grandes ramas. Más frecuente en mayores de 40 años [1-3].

VASCULITIS DE VASO MEDIO:

- Poliarteritis nodosa (clásica): Inflamación necrotizante de arterias de mediano o pequeño calibre sin glomerulonefritis o vasculitis en arteriolas, capilares o vénulas [1-3].
- Enfermedad de Kawasaki: Arteritis de pequeñas, medianas y grandes arterias que se asocia al síndrome linfonodular mucocutáneo. Con frecuencia afecta a arterias coronarias; puede afectar a la aorta y venas; se da principalmente en niños [1-3].

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO

- Granulomatosis de Wegener: Inflamación granulomatosa del tracto respiratorio junto a vasculitis necrotizante de vasos de pequeño y mediano calibre (capilares, vénulas, arteriolas y arterias) [1-3].
- Síndrome de Churg-Strauss: Inflamación granulomatosa con eosinófilos. Afecta al tracto respiratorio. Vasculitis necrotizante que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre que asocia asma y eosinofilia en sangre [1-3].
- Poliangeítis microscópica (Poliarteritis microscópica): Vasculitis necrotizante con pocos o ningún depósito inmune que afecta a pequeños vasos (capilares, vénulas o arteriolas). Es posible la arteritis necrotizante de arterias de pequeño y mediano calibre. Es común la glomerulonefritis necrotizante; con frecuencia existe capilaritis pulmonar [1-3].
- Púrpura de Schönlein-Henoch: Vasculitis con depósitos inmunes que afecta a pequeños vasos como capilares, vénulas o arteriolas, localizadas

en piel intestino y glomérulos. Se asocia a artritis, artralgiyas y rash cutáneo [1-3].

- Vasculitis de la Crioglobulinemia esencial: Vasculitis con depósitos inmunes de crioglobulinas que afectan a pequeños vasos (capilares, vénulas y arteriolas) y se asocia con crioglobulinas en sangre; suele afectar a piel y glomérulos [1-3].
- Angeítis leucocitoclástica cutánea: Angeítis cutánea aislada sin vasculitis sistémica ni glomerulonefritis [1-3].

A pesar de la simplificación que supone esta clasificación, existe gran superposición entre las 3 categorías y es preciso integrar datos anatomo-patológicos, inmunológicos y clínicos para realizar un mejor diagnóstico [1-3].

3. DIAGNÓSTICO DE LAS VASCULITIS

El primer paso es identificar la vasculitis y el segundo, y más difícil, determinar el tipo específico. Los signos y síntomas son muy variados. Síntomas generales y constitucionales como fiebre, mialgias, artralgiyas migratorias (en pequeñas y grandes articulaciones con sinovitis en 10-20% de los casos), malestar general. Están afectados los vasos cutáneos, del tracto respiratorio, riñones, intestino, nervios periféricos y músculos esqueléticos, pero su frecuencia varía según el tipo de vasculitis. Así, tanto la GW como la PAM causan hemorragia pulmonar con más frecuencia y la vasculitis crioglobulinémica y la púrpura S-H provocan síndrome cutáneo -renal con mayor probabilidad. Diferentes vasculitis con clínica indistinguible tienen muy diverso pronóstico y tratamiento y esto es un problema. Un ejemplo podría ser un paciente con purpura, nefritis y dolor abdominal causado por Púrpura S-H tiene habitualmente buen pronóstico y solo necesita tratamiento de soporte, mientras que un paciente con purpura, nefritis y dolor abdominal originado por PAM es probable que genere fallo orgánico que con riesgo vital si el pronto y de forma adecuada [1, 2, 4].

Un ejemplo podría ser un paciente con púrpura, nefritis y dolor abdominal causado por Púrpura S-H tiene habitualmente buen pronóstico y solo necesita tratamiento de soporte, mientras que un paciente con purpura, nefritis y dolor

abdominal originado por poliangeítis microscópica es probable que origine un fallo orgánico que implique riesgo vital si no se instaura un tratamiento rápido y adecuado [1, 4].

La neuropatía periférica, en especial la mononeuritis múltiple es la principal manifestación neurológica, y su origen radica en la inflamación de las pequeñas arterias y arteriolas epineurales causando isquemia neural a nivel sensitivo y motor. La inflamación de los vasos meníngeos origina afectación del sistema nervioso central. La inflamación necrotizante de las pequeñas arterias, arteriolas y vénulas de los músculos esqueléticos y vísceras causa dolor y elevación de enzimas tisulares [1-3].

En las vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA y en el síndrome de Goodpasture la afectación del tracto respiratorio tiene interés y varía desde infiltrados pulmonares hasta hemorragia pulmonar masiva [5-7].

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

Es preciso integrar datos clínicos y de laboratorio, tanto su valor positivo como negativo. Se necesita solicitar ANCA, ANA, complemento, crioglobulinas, serología de hepatitis B y C, sangre oculta en heces, factor reumatoide, hematuria y proteinuria, Radiología de tórax, y ecografía renal /abdominal [2-4, 7].

VASCULITIS DE GRANDES Y MEDIANOS VASOS

La inflamación de la aorta (aortitis) y de los grandes vasos tiene 2 entidades: Arteritis de células gigantes (temporal) y arteritis de Takayasu. Estas arteritis tienen similares anomalías histológicas, pero difieren en la edad de aparición y en las estructuras vasculares localizadas. En la mayoría de la arteritis de células gigantes, las manifestaciones vasculares se acompañan de un síndrome de inflamación sistémica con síntomas inespecíficos como malestar general, anorexia pérdida de peso, fiebre, depresión sudores nocturnos. Estos síntomas pueden tener importancia diagnóstica asociados a elevación de reactantes de fase aguda como velocidad de sedimentación y de la proteína C reactiva [7].

La arteritis de Takayasu, suele afectar al ostium de salida de la arteria renal principal y, en

ocasiones, originan daño en las arterias renales intraparenquimatosas. El daño inflamatorio crónico y la esclerosis vascular provocan estrechamiento de la luz arterial, induciendo hipertensión renovascular [1, 2, 7].

VASCULITIS DE VASO MEDIO

En las vasculitis de vaso medio, como la PAN y la enfermedad de Kawasaki, se afectan habitualmente las interlobares y arcuatas, aunque también se pueden afectar las arterias renales principales. El riñón se afecta más frecuentemente en la PAN. Las dos entidades son formas de arteritis necrotizante con necrosis fibrinoide segmentaria en la pared vascular. Esta necrosis conduce a la oclusión completa o parcial lo que produce isquemia tisular, aunque en ocasiones se ocasiona rotura de la pared vascular con hemorragia parenquimatosa. La manifestación clínica más habitual es dolor abdominal secundario a la inflamación del tejido renal y a la isquemia. Es infrecuente la rotura renal con hemorragia intraperitoneal, con consecuencias fatales. La aparición de hematuria o microhematuria sí es frecuente, aunque no llega a producir insuficiencia renal [7].

PAN

Etiología y patogénesis desconocidas. En ocasiones se han relacionado con infección por virus de la hepatitis o C, que promoverían la formación de inmunocomplejos. No están implicados los ANCA en pacientes con arteritis que no afecta a capilares o a vénulas [7].

4. CLÍNICA

Las manifestaciones principales son sistémicas con fiebre, mialgias, neuropatía periférica, dolor abdominal y signos de enfermedad renal. La forma de presentación suele ser un síndrome constitucional [7].

Un indicador más específico y común (60%) suele ser la mononeuritis múltiple, una forma de neuropatía periférica sensitiva y motora, originada por inflamación de pequeñas arterias epineurales. El SNC sólo está alterado en 10 % y suele ser como consecuencia de ACVs [7].

En casi la mitad de los casos está implicado el aparato gastrointestinal, manifestándose como dolor abdominal (por arteritis mesentérica en general), y pérdida de sangre en heces. Tanto el infarto intestinal como la perforación son infrecuentes [7].

A nivel cutáneo pueden aparecer nódulos inflamatorios, infarto, livedo reticularis o erupción vesicular [7].

El riñón es el órgano afectado con más frecuencia manifestándose como hematuria y dolor en flanco. En la PAN solo hay afectación arterial, y no origina glomerulonefritis, a diferencia de lo que ocurre en la poliangeítis microscópica, que al lesionar vénulas y capilares ocasiona frecuentemente glomerulonefritis necrotizante. Se pueden observar lesiones en diferentes estadios que varía desde necrosis fibrinoide e inflamación aguda, con infiltración de neutrófilos en etapas iniciales, a inflamación crónica y llegada de mononucleares, trombosis y fibroplasia y por último esclerosis vascular. Esta erosión de los tejidos es la base de los pseudoaneurismas [7].

En la orina se objetiva proteinuria de cuantía no nefrótica y microhematuria. La hipertensión renovascular por estenosis de la luz vascular puede surgir hasta en el 30 %. Los aneurismas se visualizan por angiografía [1, 7]

5. PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

La supervivencia a 1 año o 5 años es escasa sin tratamiento (50-10%), siendo la causa de muerte infartos cerebrales, mesentéricos o insuficiencia renal. La hipertensión está mediada por la activación del sistema renina angiotensina inducida por la isquemia y su tratamiento con IECAs o ARA II es la primera opción, si bien es conveniente vigilar el posible deterioro de la función renal que pueden originar estos fármacos debido a la pérdida de la autorregulación de la angiotensina II sobre la arteriola eferente. Así, si hay un aumento de la creatinina superior a un 20-30% se cambiará los antihipertensivos administrando calcio antagonistas [8-11].

Esteroides y ciclofosfamida son la base del tratamiento. En casos de PAN severa se iniciará metilprednisolona intravenosa 15 mg/kg/día durante 3 días seguido de prednisona oral. Se

asociará ciclofosfamida oral (1.5-2 mg/kg/día) o intravenosa 600-750 mg/m²/mes durante 12 meses. La duración de esta terapia dependerá de la intensidad de la PAN, pero oscilará entre 6-12 meses. Es preciso vigilar la toxicidad relacionada con la ciclofosfamida, y en caso de que aparezca valorar el cambio a azatioprina, mejor tolerada. La supervivencia con estas pautas terapéuticas ha mejorado hasta el 80% a 5 años. En los casos con insuficiencia renal terminal se han publicado escasas series de trasplante, con tasas de supervivencia un 10-15% más bajas que en otras etiologías. El índice de recidiva post-trasplante es del 13% [10, 11].

PÚRPURA DE SCHÖNLEIN - HENOC (PHS)

Es una vasculitis sistémica que afecta a piel, aparato digestivo, articulaciones y riñón. Se depositan inmunocomplejos que contienen IgA en estos órganos y se origina una reacción inflamatoria en los vasos. A nivel cutáneo tiene lugar angieítis leucocitoclástica con petequias y púrpura, localizada en nalgas y miembros inferiores. En el aparato digestivo pueden aparecer úlceras, dolor abdominal o hemorragias. En riñón se origina glomerulonefritis por inmunocomplejos [12].

La enfermedad predomina en varones y en niños siendo el pico de incidencia a los 4-5 años, aunque puede aparecer a cualquier edad. Supone el 15% de las glomerulonefritis en la infancia. La nefropatía es más grave en adultos y en niños mayores. Es infrecuente en raza negra. Se han descrito casos familiares, asociados al HLA-BW35. Suele darse con más frecuencia entre pacientes con antecedentes alérgicos y en el invierno. Es importante hacer diagnóstico diferencial con LES o PAN, o con procesos infecciosos como enterocolitis por Yersinia, meningococemia, o gonococemia. En ocasiones puede simular reacciones por hipersensibilidad a fármacos o vacunas y a ciertas formas de glomerulonefritis postinfecciosa. El dolor abdominal puede confundir con colecistitis, apendicitis y en ocasiones conduce a laparotomía exploradora [12].

El pronóstico suele ser excelente y solo se necesitan medidas de soporte [12].

El tratamiento para las formas agresivas que evolucionan hacia la insuficiencia renal progresiva es controvertido, aunque recientes estudios

sugieren que azatioprina asociada a esteroides puede ser beneficiosa. Tan solo 5% desarrollan insuficiencia renal terminal [12].

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO ASOCIADAS A ANCA

Cursan con glomerulonefritis al dañar directamente al capilar glomerular. Esto se expresa como glomerulonefritis con hematuria, proteinuria e insuficiencia renal. Las arterias intrarrenales se afectan con frecuencia en la PAM y GW, mientras que lo hacen raramente en la púrpura S-H y en la vasculitis crioglobulinémica. El diagnóstico rápido de ANCA es esencial pues el daño de órganos vitales que amenaza la vida se desarrolla rápidamente y puede ser mitigado por el tratamiento inmunosupresor. No obstante hay que reseñar que una minoría de pacientes con clínica típica es ANCA negativo [7, 8].

Son las más comunes en adultos e incluyen 3 categorías: GW, PAM y Churg -Strauss. La histología es idéntica y afectan a arteriolas, vénulas y capilares, así como arterias y venas. Las 2 primeras incluyen al riñón como órgano diana [7, 8].

GRANULOMATOSIS DE WEGENER (GW)

El 90 % cursa con enfermedad del tracto respiratorio superior y/o inferior. Se caracteriza por granulomas necrotizantes sin asma, que producen nódulos en radiografías mientras que la capilaritis alveolar causa hemorragia pulmonar que puede originar riesgo vital [13].

Alrededor del 80 % desarrolla **glomerulonefritis necrotizante**, aunque menos del 20% se inicia como nefritis. Se caracteriza por necrosis focal, formación de semilunas y ausencia de depósitos de inmunoglobulinas. Suelen ser positivos los cANCA (anticitoplasmáticos PR3) en el 90%. Las bases del tratamiento de esta agresiva enfermedad son: inducir la remisión, mantenerla, tratar la recidiva. Fauci documentó el valor de la ciclofosfamida combinada con esteroides en la inducción. En pacientes con GW o PAM agresivos, tal como nefritis aguda o hemorragia pulmonar, se recomienda la administración de 7 mg/kg de esteroides durante 3 días seguido de prednisona oral. Esto se asocia con ciclofosfamida oral (2mg/kg) o intravenosa 0.5g /m² de superficie

corporal en bolos mensuales durante 6-12 meses, que se ajustarán en función del recuento leucocitario y de la respuesta y situación clínica. Con este esquema se consigue remisión en 75% y mejoría en 90%. Una estrategia alternativa es la conversión de ciclofosfamida a azatioprina una vez lograda la remisión. Aproximadamente 50% de los pacientes con Wegener tienen una recidiva en 5 años. Este esquema terapéutico predispone a infecciones oportunistas y la ciclofosfamida puede causar cistitis hemorrágica, fallo ovárico y testicular y cáncer de vejiga y linfomas [13].

POLIANGEÍTIS MICROSCÓPICA (PAM)

Afecta a adultos de 50-60 años con incidencia de 2/100000 casos. Se ha observado que en el Sur de Europa predomina la PAM mientras en el norte de Europa son más frecuentes los casos de Wegener. Es una vasculitis necrotizante paucicelular de pequeño vaso sin granulomas. El 80% es ANCA positivo, habitualmente perinuclear (p-ANCA/MPO-ANCA). ANCA + y serología negativa para hepatitis B ayuda a diferenciar PAM de poliarteritis nodosa [3, 4].

En la PAM se afectan vasos menores que las arterias (arteriolas, vénulas, capilares) aunque histológicamente puede causar arteritis necrotizante, similar tanto en PAM como en PN. 90% de los pacientes tienen glomerulonefritis, que suele ser rápidamente progresiva, y puede acompañarse de una variedad de afectación orgánica (50 % pulmonar, 60 % musculoesquelética, 50% gastrointestinal) [3, 4].

Es la principal causa de síndrome pulmonar-renal, siendo la capilaritis alveolar con hemorragia pulmonar la complicación de mayor riesgo vital. La HTA aparece hasta en un 30 % siendo secundaria a infartos renales y es más habitual que en GW [5, 8].

El tratamiento es similar al descrito para GW y debe ser rápido y basado en ciclofosfamida y esteroides. Induce remisión en 80%. El mayor riesgo es el retraso diagnóstico y terapéutico. Puede recidivar en 30 % de los casos y en el 66% suele responder a la terapia similar a la inducción [11].

Recientemente Stone y cols publicaron un estudio multicéntrico randomizado en NEJM donde demostraron que en una serie de 197 pacientes con vasculitis ANCA+ severas el tratamiento

con Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti CD20 que depleciona los linfocitos B periféricos (375mg /m² IV una vez por semana durante 4 semanas) era similar a la ciclofosfamida en la inducción de remisión y era más efectiva en la tasa de recidivas originando efectos adversos parecidos. Es importante vigilar estrechamente las complicaciones tanto de la evolución de la enfermedad como del tratamiento inmunosupresor durante los primeros 6 meses pues, tanto en la PAM como en GW, la morbimortalidad en este periodo puede llegar a ser del 20% [13, 14].

MICROVASCULOPATÍAS RENALES: SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO (SHU) Y PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT)

El SHU y la PTT son enfermedades interrelacionadas y caracterizadas por anemia hemolítica microangiopática con alteraciones variables en distintos órganos. Constituyen el espectro de una única enfermedad con formas diferentes de presentación [15, 16].

SHU suele afectar predominantemente al riñón originando fracaso renal agudo, y se da sobre todo en niños pequeños con pródromos gastrointestinales (síndrome diarreico, en la mayor parte de los casos relacionado con infecciones por *E. Coli* O157:H7). Hay una forma epidémica y otra esporádica. Las manifestaciones clínicas adicionales en la PTT y SHU se deben a trombosis microvasculares en intestino, páncreas, músculo esquelético y corazón [15-17].

ETIOLOGÍA Y ASOCIACIONES [15-18]:

- Bacterias: *E. Coli*, *Shigella*, *Salmonella typhi*, *Yersinia*, *Campilobacter*, *Pseudomona*, *Bacteroides*, *M. Tuberculosis*.
- Virus: Togavirus, cosackie, echovirus, rotavirus, citomegalovirus, HIV, virus Epstein Barr.
- Fármacos: Ciclosporina, OKT3, tacrolimus, mitomicina, cisplatino, anticonceptivos orales, ticlopidina, clopidogrel, monóxido de carbono, arsénico, yodo.
- Embarazo: Parto, postparto.
- Procesos patológicos: Neoplasias, trasplante, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nodosa, glomerulopatías primarias.

En adultos suelen predominar las alteraciones neurológicas (que van desde cefaleas hasta déficit neurológico focal o coma), trombocitopenia y púrpuras o hemorragias y se denomina PTT [15, 16].

La lesión renal es indistinguible en SHU o PTT ya que el 80-90% de los pacientes de esta última tiene algún signo de afectación renal (hematuria, proteinuria no nefrótica) y el 40-80% sufre deterioro agudo [15, 16].

El hallazgo de laboratorio esencial es la anemia hemolítica microangiopática que se evidencia en frotis de sangre periférica asociada a trombopenia, como expresión de los agregados plaquetarios y de la ruptura de los hematíes al pasar por los vasos distorsionados. De forma típica la coagulación es normal a diferencia de la coagulopatía de consumo [15, 16].

PATOGENIA

La lesión endotelial primaria inducida por toxinas infecciosas, fármacos inicia una secuencia de eventos como coagulación intravascular local, depósito de fibrina, activación y agregación plaquetarias. Además, se ha objetivado que los polisacáridos bacterianos pueden activar a los neutrófilos y lesionar el endotelio por liberación de citocinas como IL1, TNF alfa, radicales libres. En la PTT se ha observado alteraciones de la proteasa fragmentadora de polímeros del Factor Von Willebrand, de forma que en los periodos agudos hay disminución de estos polímeros al consumirse y están aumentados en la fase de normalidad [15-17].

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

Si SHU/PTT no son tratados la mortalidad puede superar el 90%, siendo mayor en adultos que en niños. En estos últimos ha descendido la mortalidad en las últimas décadas desde 47% hasta el 6%. Ha sido fundamental la mejora en el tratamiento de soporte, como diálisis, transfusiones y de las complicaciones neurológicas. Los adultos tienen peor pronóstico con mortalidad del 14% y cerca del 70% precisan diálisis. La plasmaféresis diaria en combinación con plasma fresco es el tratamiento de elección con una tasa de respuesta favorable del 60-80% [15-17].

Su duración será establecida por la normalización clínica y del recuento plaquetario. En los niños se reserva esta técnica para los casos de peor evolución ya que con el tratamiento de soporte mejora el 85%. Se ha descrito recidivas de la PTT hasta en el 40% de los casos. El SHU inducido por cáncer y/o quimioterapia tiene pronóstico desfavorable a pesar del tratamiento. La insuficiencia renal grave en SHU/PTT implica un desafío terapéutico, requiere Diálisis, como tratamiento de soporte. Recientemente se ha empleado eculizumab un tratamiento contra la fracción C5 del complemento que tiene gran eficacia en el síndrome SHU atípico, con buenos resultados en formas secundarias, especialmente en las relacionadas con el embarazo/ puerperio. Tiene alto coste, pero su eficacia viene determinada por un diagnóstico y tratamiento precoz. Se han realizado trasplantes con un riesgo de recidiva de hasta el 16% [19].

SÍNDROME DE GOODPASTURE

Es un desorden en el que anticuerpos de tipo Ig G1 o IgG3 (aunque también pueden ser IgA o IgM) se dirigen contra la membrana basal glomerular o alveolar originando glomerulonefritis rápidamente progresiva (que habitualmente se manifiesta como fracaso renal agudo, hematuria y proteinuria no nefrótica) y hemorragia pulmonar [20, 21].

La enfermedad de Goodpasture se distingue por provocar daño renal o alveolar por separado asociado a aumento de anticuerpos anti membrana basal circulantes. De forma diferencial con las vasculitis, no suele haber sintomatología general en la presentación [22].

PATOGENIA

De forma selectiva, los anticuerpos se dirigen contra el dominio alfa 3 del colágeno tipo IV de la lámina rara interna de la membrana basal glomerular. El estímulo desencadenante se desconoce, aunque se han implicado la exposición a hidrocarburos, tabaco o cocaína. Son más susceptibles pacientes con HLA DR15, DR4 [20, 21].

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

El pronóstico sin tratamiento es muy pobre y la agresividad es importante requiriendo en los

casos que cursan con hemorragia pulmonar severa intubación y soporte ventilatorio. El fracaso renal oligúrico precisará diálisis [20-22].

La plasmaféresis, ciclofosfamida y prednisona será la base del tratamiento. La plasmaféresis diaria disminuirá la tasa de anticuerpos y otros mediadores de la inflamación como el complemento mientras que los inmunosupresores minimizan la nueva formación de anticuerpos. La duración óptima del tratamiento se desconoce y se ajustará en función de la respuesta individualizada, aunque se recomienda mantener inmunosupresión 6-9 meses para evitar recidivas. Estas son poco frecuentes (inferiores al 2% en algunas series) [20].

ANEXO ABREVIATURAS

ACV: accidente cerebro vascular
ANA: anticuerpos antinucleares
ANCA: Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies/ Anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos
ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II
GW: granulomatosis de Wegener.
IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
Ig: inmunoglobulina
IL: interleuquina.
LES: lupus eritematosos
PAM: poliangeítis microscópica
PAN: poliarteritis nodosa
PTT: púrpura trombótica trombocitopénica
SHU: Síndrome urémico hemolítico
SNC: sistema nervioso central
TFN: Factor de necrosis tumoral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette J, F.R., Andrassy K, *Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(2): p. 187-92.
2. Jennette J, F.R., *Small-vessel vasculitis*. N Engl J Med 1997. **337**(21): p. 1512-24.
3. Corral L, G.E., Calero I, Pérez L, Cusacovich I, Rivas A, et al, *The complexity of classifying ANCA-associated small-vessel vasculitis in actual clinical practice: data from a multicenter retrospective survey*. Rheumatol Int, 2020. **40**(2): p. 303-11.
4. J., J., *Pathogenic potential of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies*. Lab Invest, 1994. **70**(2): p. 135-7.

5. Borao M, C.L., Del Pino J, Lerma J, *Long-term follow-up of microscopic polyangiitis, 17-year experience at a single center.* European J Int Med, 2010. **21**(6): p. 542-7.
6. Corral L, B.-C.M., Del Pino J, Lerma J, *Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis, A systematic review of current evidence.* Rheumatology, 2011. **50**(8): p. 1414-23.
7. de Lind van Wijngaarden R, H.H., Wolterbeek R, Jayne D, Gaskin G, Rasmussen N, et al., *Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement.* J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(8): p. 2264-74.
8. Corral L, B.-C.M., Lerma J, del Pino J, *Differences in the incidence of microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Is there a latitudinal gradient?* J Rheumatol, 2011. **38**(11): p. 2494-6.
9. Ruiz E, M.A., Tabernero G, Lerma J, Fraile P, García P, et al, *Microscopic polyangiitis in a patient with primary biliary cirrhosis: Treatment complications.* Nefrología (English Edition), 2016. **36**(1): p. 78-80.
10. Fauci A, K.P., Haynes B, Wolff S, *Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis.* N Engl J Med, 1979. **301**(5): p. 235-8.
11. de Groot K, H.L., Jayne D, Flores L, Gregorini G, Gross W, et al, *Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial.* Ann Intern Med, 2009. **150**(10): p. 670-80.
12. Píram M, M.A., *Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge.* Curr Opin Rheumatol, 2013. **25**(2): p. 171.
13. Pagnoux C, M.A., Hamidou M, Boffa J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al, *Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated Vasculitis.* N. Engl. J. Med, 2008. **359**(26): p. 2790-803.
14. Stone J, M.P., Spiera R, Seo P, Langford C, Hoffman G, et al, *Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis.* N Engl J Med, 2010. **363**(3): p. 221-32.
15. J, M., *Thrombotic microangiopathies.* N Engl J Med, 2002. **347**: p. 589.
16. G., R.G.S., *HUS and TTP: variable expression of a single entity.* Kidney Int, 1987. **32**(2): p. 292-308.
17. Patschan D, W.O., Dührsen U, Erbel R, Philipp T, Herget S, *Acute myocardial infarction in thrombotic microangiopathies--clinical characteristics, risk factors and outcome.* Nephrol Dial Transplant, 2006. **21**(6): p. 1549-54.
18. J, G., *Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura.* N Engl J Med, 2006. **354**(18): p. 1927-35.
19. G, W., *Not known from ADAM(TS-13)--novel insights into the pathophysiology of thrombotic microangiopathies.* Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(7): p. 1687-93.
20. Zhao J, C.Z., Yang R, Jia X, Zhang Y, Zhao M, *Anti-glomerular basement membrane autoantibodies against different target antigens are associated with disease severity.* Kidney Int., 2009. **76**(10): p. 1108-15.
21. Leinonen A, N.K., Boutaud A, Gunwar S, Hudson B, *Goodpasture antigen: expression of the full-length alpha3(IV) chain of collagen IV and localization of epitopes exclusively to the noncollagenous domain.* Kidney Int, 1999. **55**(3): p. 926-35.
22. Pedchenko V, B.O., Fogo A, Vanacore R, Voziyan P, Kitching A, et al, *Molecular architecture of the Goodpasture autoantigen in anti-GBM nephritis.* N Engl J Med, 2010. **363**(4): p. 343-54.

CAPÍTULO 11

RIÑÓN E HIPERTENSIÓN

Dr. D. FERNANDO TORNERO MOLINA
Médico Especialista en Nefrología. Jefe de Servicio de Nefrología
del Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid.
Profesor Asociado de Nefrología de la Universidad Europea de Madrid

Dr D. NICOLÁS ROBERTO ROBLES PÉREZ-MONTEOLIVA
Profesor Titular de Nefrología de la Universidad de Extremadura
Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario de Badajoz
Profesor en la Cátedra de Riesgo Cardiovascular de la Universidad de Salamanca.

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) se define como la elevación de las cifras de presión arterial (PA) por encima de un límite (establecido en la actualidad en 140 mmHg para la presión arterial sistólica y 90 mmHg para la presión arterial diastólica) a partir del cual se produce un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Esta definición se basa en el postulado de Evans y Rose: «...la hipertensión arterial debería definirse en términos del nivel de presión arterial por encima del cual su investigación y tratamiento produce más beneficio que daño» [1].

Esta definición es arbitraria, ya que la relación entre PA y enfermedad cardiovascular es continua desde valores de 110/70. De forma general se acepta como cifras de PA normal valores inferiores a 120/80 mmHg. Por encima de ellas y hasta 140/90 mmHg existe un rango de población con cifras de PA de 120-139/80-89 mmHg denominado prehipertensión o presión normal alta que identifican a una población susceptible de realizar sobre ella medidas de intervención higienicodietéticas para evitar el desarrollo de HTA (Tabla 1) [1].

CATEGORIA	PAS	PAD
PA optima	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Normal alta	130-139	85-89
HTA Grado 1	140-159	90-99
HTA Grado 2	160-179	100-109
HTA Grado 3	>180	>110
HTA Sistólica Asilada*	>140	< 90

Tabla 1. Clasificación de la HTA según la Sociedad Europea de HTA* Se clasifica también en Grado 1,2,3 (Fuente: elaborado por Dr. D. Fernando Tornero Molina Médico Especialista en Nefrología. Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid 28500, España).

Esta estratificación se basa en tomas de medida de PA en consulta. Para otras formas de medidas como automedida de la presión arterial (AMPA) o monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA) se aceptan cifras de control distintas, inferiores a 135-130/85-80 mmHg. La importancia de la HTA es su efecto como factor de riesgo cardiovascular y la lesión de los órganos diana, por ello es importante conocer la coexistencia de otros factores de riesgo del paciente y en función de todos ellos, clasificar a los pacientes según su riesgo cardiovascular. La HTA presenta una prevalencia elevada que oscila entre un 30 y un 45 % y que se incrementa con la edad, alcanzando hasta un 60 % en mayores de 65 años [1].

La relación entre HTA y riñón es dual. Por un lado, el riñón es un órgano fundamental en la etiopatogenia de la HTA. Por otro lado, es un órgano diana de la HTA, siendo muy variadas las formas de lesión vascular que aparecen en el riñón del paciente hipertenso. Por ello dividiremos el capítulo en dos apartados:

- El riñón en la etiología de la HTA.
- El riñón como órgano diana de la HTA.

2. EL RIÑÓN EN LA ETIOLOGÍA DE LA HTA

Tanto en la HTA esencial como en la HTA secundaria el riñón juega un papel primordial [1].

2.1. EL RIÑÓN EN LA HTA ESENCIAL

La PA está regulada por el gasto cardiaco y las resistencias periféricas y se debe mantener a un nivel que permita una adecuada perfusión de los órganos vitales. Para ello existen una serie de sistemas de control como son los barorreceptores arteriales, que mediante su acción sobre el metabolismo hidrosalino, Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) y autorregulación vascular van a ser capaces de mantener la PA en un rango adecuado. Estos mecanismos están íntimamente relacionados, y cualquier alteración de ellos influye en los demás y se implican en la elevación de las cifras de PA (Figura 1) [1].

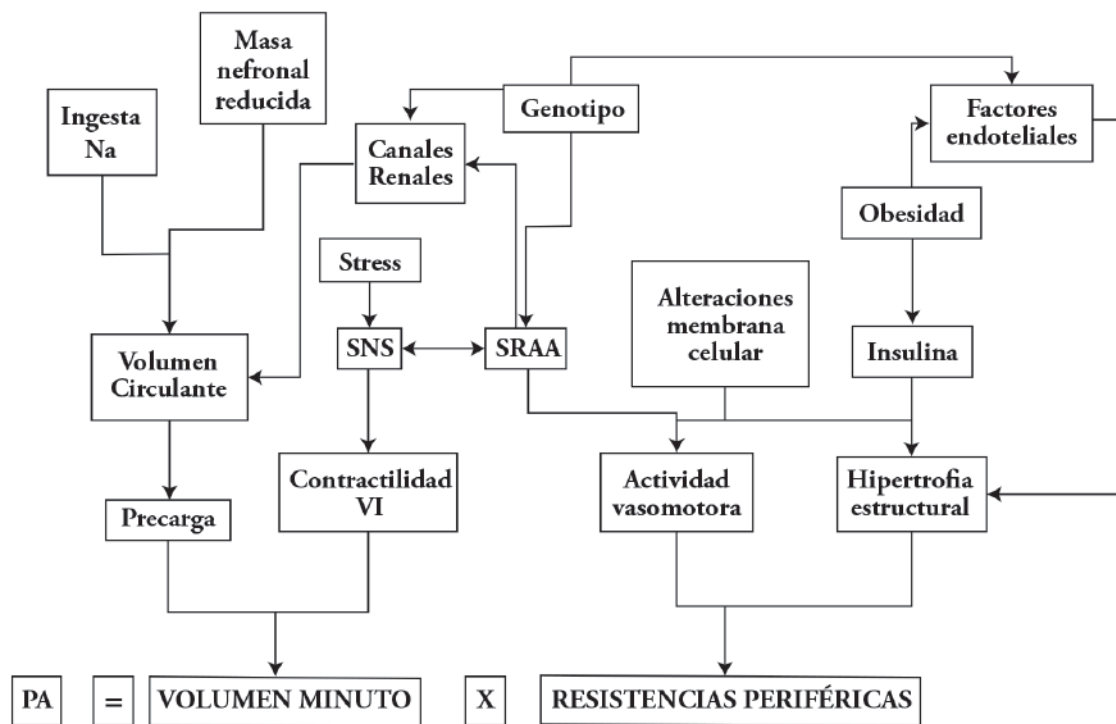


Figura 1: Fisiopatología de la HTA (Fuente: elaborado por Dr. D. Fernando Tornero Molina Médico Especialista en Nefrología. Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid 28500, España).

A nivel renal son dos los mecanismos más implicados [1]:

- **Metabolismo hidrosalino:** Las elevaciones de PA conducen a una rápida elevación en la excreción renal de Na y agua que tienden a normalizarla. En la HTA se produce un desplazamiento de la curva de natriuresis, de forma que son necesarias presiones más elevadas para incrementar la natriuresis, es decir, existe una incapacidad del riñón para excretar la carga de sal. Esto puede deberse trastornos genéticos en los sistemas enzimáticos que regulan la excreción tubular de Na, K y Cl. Otra razón posible es la presencia de una masa nefronal disminuida para la superficie corporal (enfermedad renal aguda o crónica, oligonefronia, bajo peso al nacer).
- **SRAA:** Es fundamental en el mantenimiento de la PA y está implicado en la génesis de la HTA por un doble mecanismo. Por un lado, existe un efecto vasoconstrictor directo mediado por la Angiotensina-II. Por otro el aumento en la reabsorción de sodio a través de la acción de la aldosterona y de la isquemia renal ocasionada por la acción de la Angiotensina-II. El paradigma de HTA dependiente de renina es la HTA vasculorrenal. No obstante, en la mayor parte de los casos el incremento de la actividad del SRAA se debe también a variaciones de origen genético en el funcionamiento de sus componentes (por ejemplo, las variantes del gen del angiotensinógeno M235T angiotensinógeno o el receptor de angiotensina 1 A1166C) o en la presencia de zonas parcelares mal irrigadas (heterogeneidad nefronal).
- **Numerosos sistemas fisiológicos, bioquímicos y anatómicos** contribuyen a la determinación del nivel de presión arterial de un individuo; por tanto, múltiples genes influyen las diferencias interindividuales en la presión arterial. Esto quiere decir que individuos con el mismo nivel de presión arterial no tienen necesariamente el mismo genotipo en loci relevantes, ni individuos con el mismo genotipo en un particular loci tienen el mismo nivel de presión arterial. Se han descrito numerosas asociaciones genéticas de las cuales las más relevantes son los polimorfismos del canal epitelial del sodio (presentes habitualmente en

personas de raza negra) y los cambios en la proteína G acoplada al receptor de cinasa tipo 4 (muy frecuente en pacientes asiáticos).

2.2. EL RIÑÓN EN LA HTA SECUNDARIA

El riñón puede ser causante de HTA secundaria en varias circunstancias [1]:

- **Enfermedad renal parenquimatosa:** Es la causa más frecuente de HTA secundaria. Aproximadamente un 80-85 % de los pacientes con enfermedad renal parenquimatosa presentan HTA. Se debe tanto a la retención hidrosalina (por disminución de la superficie de filtración funcional u orgánica) como al efecto del SRAA. Además, existe una situación de disfunción endotelial que produce vasoconstricción y que parece estar en relación con diversos trastornos [1]:
 - o Aumento de los niveles de endotelina.
 - o Desajuste de la bomba Na/K por secreción excesiva de péptido natriurético.
 - o Disminución de producción de renalasa por la corteza renal (hormona estimuladora de la producción de óxido nítrico).
 - o Presencia de resistencia a la insulina.
 - o Incremento de los niveles de leptina.
- **Lesión vascular renal:** Constituye la llamada HTA vasculorrenal.
- **Otras situaciones:** Tumores secretores de renina, enfermedad renal unilateral, Retención renal de Na (Síndrome de Liddle y Síndrome de Gordon).

3. EL RIÑÓN COMO ÓRGANO DIANA DE LA HTA. NEFROPATÍAS VASCULARES

Son enfermedades ocasionadas por alteración de la vasculatura renal. La mayoría de los casos son debidos a enfermedad renal aterosclerótica y en ellas es característica la coexistencia de HTA, dislipemia y otros factores de riesgo cardiovascular implicados en la patogenia de la lesión vascular renal. Raras veces se asocian a otro tipo de lesión vascular [2].

3.1. NEFROANGIOESCLEROSIS

Es la enfermedad renal que complica a la HTA y es el resultado final de la sustitución del

parénquima renal por un tejido con abundante contenido colágeno². Se han descrito dos formas clásicas [2]:

- Forma maligna: Se caracteriza histológicamente por la presencia de necrosis fibrinoide, HTA acelerada o maligna e insuficiencia renal rápidamente progresiva.
- Forma benigna: Lesiones histológicas más leves. Si evoluciona hacia insuficiencia renal lo hace de forma más lenta y progresiva.

Epidemiología: A pesar de un mejor control e las cifras de PA y del descenso muy importante de la frecuencia de HTA maligna o acelerada, la nefroangioesclerosis como causa de insuficiencia renal terminal se está incrementando, siendo en muchos registros la segunda causa de entrada en diálisis después de la Nefropatía Diabética [2].

La asociación entre formas graves de HTA y riesgo de padecer insuficiencia renal está claramente establecida. La insuficiencia renal es un hallazgo característico de la HTA maligna, evidenciándose en la mayoría de los estudios epidemiológicos una asociación entre el aumento de las cifras de PA e insuficiencia renal. No obstante, existen dudas de si la HTA esencial no maligna bien controlada puede producir insuficiencia renal o bien se trata de pacientes con otras causas de lesión renal [3].

Fisiopatología: No está claro el papel que el aumento de PA ejerce sobre la aparición de lesión renal, pero si es decisivo en la progresión de la insuficiencia renal una vez establecido el daño renal (Figura 2) [3].

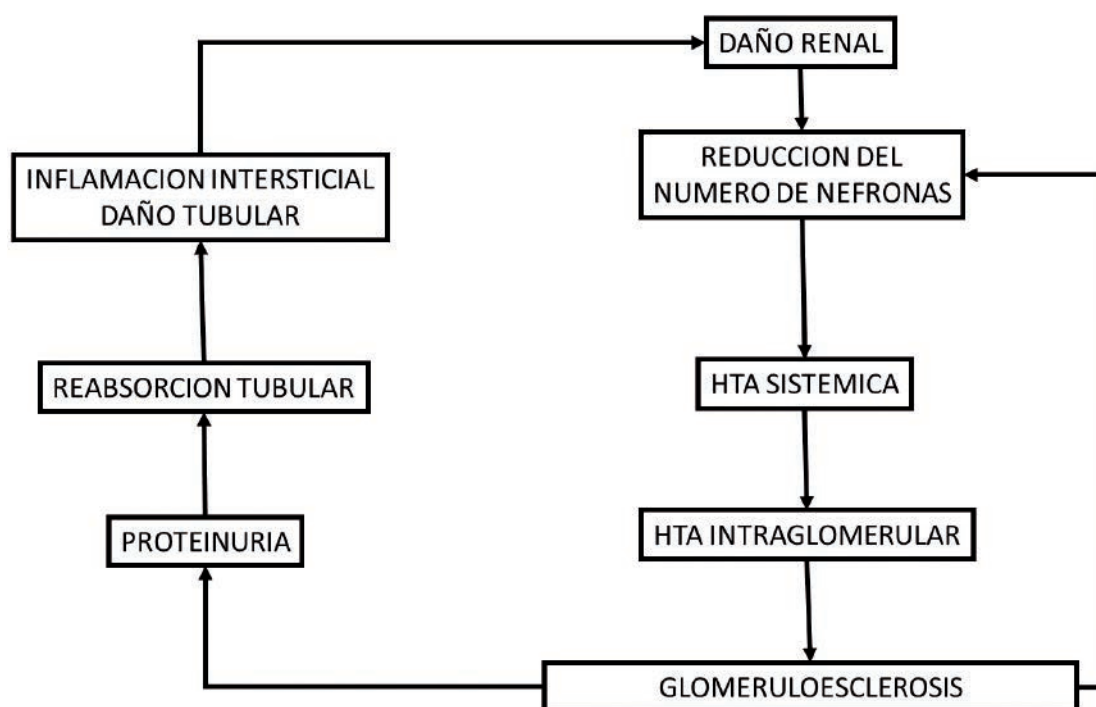


Figura 2. Patogenia de la Hipertensión en la enfermedad renal (Fuente elaborado por Dr. D. Fernando Tornero Molina Médico Especialista en Nefrología. Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario del Sureste. Arganda del Rey. Madrid 28500, España).

En la fisiopatología de la nefroangioesclerosis probablemente coexistan mecanismos hemodinámicos de isquemia glomerular e hiperperfusión posterior. En condiciones normales, el glomérulo se protege de la HTA por una vasoconstricción

de la arteriola aferente que impide la transmisión de la PA elevada, en el árbol vascular, al glomérulo. Esto origina con el tiempo un daño irreversible de los vasos preglomerulares que lleva a la pérdida de nefronas por isquemia glomerular [3].

Cuando se supera una pérdida determinada de masa renal (en general mayor del 50%), se producen cambios adaptativos encaminados a mantener el filtrado glomerular. Desaparece la vasoconstricción de la arteriola aferente, aumenta la presión intraglomerular y se produce hipertrofia de las nefronas que quedan intactas. Esto favorece la expansión mesangial, esclerosis glomerular y aparición de proteinuria. Otra teoría sugiere que la lesión renal podría preceder a la HTA y la glomeruloesclerosis sería un proceso de la microvasculatura renal similar a la arteriosclerosis en otras localizaciones (coronaria, cerebral) con la que generalmente se asocia [3].

Estos pacientes presentan además factores genéticos que favorecen el desarrollo de nefroangioesclerosis, como una mayor frecuencia del genotipo DD del gen de la ECA o alteraciones en el gen de la apolipoproteína 1 (en raza africana). Además, se han implicado factores tisulares, con predominio de factores vasoconstrictores (endotelina y angiotensina II) frente a vasodilatadores (óxido nítrico), citoquinas como el TGF- β , metabólicos (dislipemia, resistencia a insulina, hiperuricemia). También se ha relacionado la HTA y la nefroangioesclerosis con el bajo peso al nacer [4].

Finalmente se produce un mecanismo de retroalimentación, de tal manera que el aumento de presión arterial intraglomerular produce esclerosis glomerular con la consecuente reducción de la superficie de filtración que, a su vez, incrementa la presión arterial sistémica [4].

Anatomía patológica: La lesión más característica es la hialinosis de las arteriolas aferentes (arterioesclerosis), que, aunque son reversibles, pueden progresar a fibrosis, estrechamiento de la luz arterial e isquemia. Se observa además hiperplasia de la íntima e hipertrofia de las células musculares [4].

Las lesiones glomerulares son secundarias a la isquemia y a la transmisión de la hipertensión sistémica al glomérulo. Se observa una retracción y disminución de tamaño del ovillo glomerular y aumento de la matriz mesangial. La lesión final es la glomeruloesclerosis. La lesión no es difusa, sino que puede haber varios estadios lesionales que pueden recordar a la glomeruloesclerosis segmentaria y focal. También se observan zonas de atrofia tubular y fibrosis intersticial. En la

inmunofluorescencia se pueden observar depósitos de IgM, C3 y C1q [4].

Curso clínico y pronóstico: La nefroangioesclerosis no tiene un cuadro clínico característico y el diagnóstico se hace generalmente por exclusión ante la ausencia de datos sugerentes de otras nefropatías y la presencia de ciertos hallazgos sugestivos como son [4]:

- Edad mayor de 50-55 años.
- Historia de HTA y/o enfermedad cardiovascular.
- IRC ligera o moderada.
- Proteinuria menor de 1 gr/día.
- Riñones ecográficamente normales o ligeramente disminuidos de tamaño.

No es necesaria la biopsia renal, estaría indicada solo para excluir otras nefropatías, generalmente en presencia de proteinurias mayores de 2 gr/día. En ocasiones la nefroangioesclerosis puede cursar con proteinuria nefrótica, presentando en estos casos un peor pronóstico [4].

En presencia de un adecuado control de PA, la progresión de la IR es lenta y es frecuente que se estabilice, falleciendo el paciente por otros problemas asociados, especialmente cardiovasculares. Dentro de los factores que favorecen la progresión se han descrito: raza negra, el grado de insuficiencia renal al diagnóstico, presencia de microalbuminuria, proteinuria importante, genotipo DD del gen de la ECA. En el caso de los pacientes de raza negra se ha comprobado que las variantes G1 y G2 del gen que codifica la apolipoproteína L-1 (APOL1) se asocian a la mala evolución de la nefropatía hipertensiva y a la aparición de hialinosis focal y segmentaria. Estas variantes aparecen en el 50% de la población negra y, en los estudios realizados, están ausentes en la población blanca [5].

Tratamiento: El control de las cifras de PA es básico para disminuir la presencia y progresión de la nefroangioesclerosis en pacientes con HTA, aunque no está claro si puede evitarse su aparición [5].

Las medidas terapéuticas son [5]:

- Medidas no farmacológicas: Medidas generales como pérdida de peso y ejercicio físico. Disminuir la ingesta de Na a menos de 5-6 gr de ClNa (2-2.5 gr de Na). Si existe insuficiencia renal o proteinuria, reducir la ingesta proteica.

- Reducir las cifras de PA: No está claro el objetivo de PA. En general se acepta que deben reducirse por debajo de 140/90 acercándose a 130/70 mmHg. En este momento no se recomiendan mayores reducciones. Generalmente es necesario el uso de 2 o más fármacos hipotensores. Tras el control de las cifras de PA es probable que se observe un ligero deterioro de función renal. El tratamiento debe mantenerse salvo que presenten hipotensión sintomática, ya que posteriormente este deterioro se recupera.
- Control de la proteinuria: Se debe intentar disminuir por debajo de 0.3-0.5 g/día.
- Control de factores de riesgo: Son pacientes de elevado riesgo cardiovascular, por lo que se debe controlar de forma adecuada los niveles de Colesterol (Colesterol LDL < 70 mg/dl). Probablemente se beneficien del uso de antiagregantes plaquetarios, siempre y cuando exista un adecuado control de las cifras de PA.
- Tipo de fármacos: En pacientes con enfermedad renal con proteinuria es obligatorio el uso de fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina: IECA o ARA-II, ya que han demostrado enlentecer la progresión de la insuficiencia renal crónica y disminuir la proteinuria. A las 1-2 semanas de iniciado el tratamiento con este tipo de fármacos es necesario realizar un control de función renal y cifras de K sérico. Si se produce un deterioro de función renal superior a un 30 % se debe suspender el fármaco y descartar la presencia de enfermedad vasculorrenal. Como segundo escalón probablemente se debe asociar un antagonista de calcio, aunque también puede valorarse el uso de diuréticos. Si el paciente presenta filtrado glomerular por debajo de 30 ml/min se deben usar diuréticos de asa.

3.2. NEFROANGIOESCLEROSIS MALIGNA

Cuadro clínico caracterizado por la aparición de insuficiencia renal asociada a elevación severa de las cifras de PA (> 180-190 y/o 120-130) y edema de papila en el fondo de ojo. Presenta una lesión arteriolar severa en cerebro, retina, corazón y riñones. A nivel renal se caracteriza por la aparición de necrosis fibrinoide de la arteriola aferente y endarteritis proliferativa de las arterias interlobulillares además de hipertrofia de las células miointimales con aspecto en capas de cebolla [3].

Entidad rara en la actualidad por el tratamiento precoz y adecuado de la HTA. En épocas anteriores se describía hasta en un 1-5 % de hipertensos, especialmente pacientes de raza negra, y pacientes con cifras persistentemente elevadas de PA por mala realización del tratamiento [3].

El diagnóstico está ligado a la lesión del fondo de ojo. Si aparece hemorragias y exudados se habla de HTA acelerada y si aparece edema de papila se habla de HTA maligna. Cursa con insuficiencia renal aguda o subaguda que puede llegar a la enfermedad renal crónica terminal. Se asocia de forma característica a hipertrofia de ventrículo izquierdo. En la biopsia son frecuentes las lesiones de microangiopatía trombótica y la hiperplasia de los vasos en capas de cebolla, aunque no son lesiones específicas. Si se asocia a hipocomplementemia persistente hay que descartar la existencia de alteraciones genéticas del complemento [3].

El pronóstico depende del grado de función renal. Si la creatinina es menor de 2 mg/dl suelen ser reversibles, mientras que cifras mayores de 2.5-3 mg/dl suelen presentar deterioro progresivo de función renal. El tratamiento es similar al de la nefroangioesclerosis benigna, pero al inicio suele ser necesario el uso de varios fármacos, incluso a veces de tratamiento intravenoso (Nitroprusiato, labetalol) o fármacos orales muy potentes (minoxidil, prazosina). Si el paciente se diagnostica en fase de ERC avanzada y precisa tratamiento renal sustitutivo es posible que tras un periodo de adecuado control de las cifras de TA se recupere cierto grado de función renal permitiendo abandonar este, al menos de forma temporal [5].

4. HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR Y NEFROPATÍA ISQUÉMICA

La hipertensión renovascular es aquella producida por el estrechamiento de una arteria renal principal o una de sus ramas en más de un 50 %. Es responsable de un 1-2 % de todas las HTA (es decir, un 10% o más de todas las hipertensiones secundarias atendidas en Unidad de Hipertensión Arterial) [6].

Cuando además aparece deterioro de la función renal o pérdida de tamaño renal hablamos de nefropatía isquémica. Aunque puede deberse

a cualquier causa, el término suele reservarse para la obstrucción de la arteria renal de causa arteriosclerótica. Para que aparezca nefropatía isquémica la presión de perfusión renal debe caer por debajo del límite de autorregulación que se suele producir con estenosis superiores al 75 %. La pérdida de función renal en la nefropatía isquémica puede aparecer en 3 situaciones [6]:

- Estenosis bilateral
- Estenosis unilateral en paciente monorreño
- Estenosis unilateral en paciente con riñón contralateral no funcionante.

Cuando es unilateral en un paciente con riñón contralateral funcionante, este incrementa su función, manteniendo un filtrado glomerular adecuado [6].

Epidemiología: La nefropatía isquémica afecta principalmente a varones mayores de 65 años. Se asocia a otros factores de riesgo de enfermedad arteriosclerótica: HTA, diabetes, dislipemia, tabaquismo y a la presencia de arteriosclerosis en otros territorios como enfermedad coronaria, lesión carotídea o cerebrovascular. Su frecuencia es difícil de valorar, ya que la insuficiencia renal es un factor que hace que se excluyan pacientes de estudios angiográficos, pero en estudios clínicos oscila alrededor de un 0.5 % en pacientes mayores de 65 años [6].

Etiología: Sus causas son [6]:

- Estenosis ateromatosa: Más frecuente en varones. Afecta a tercio proximal de la arteria y su frecuencia aumenta con la edad y la presencia de HTA previa, diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular. Normalmente es una lesión única situada en la salida de la arteria renal (yuxtaostial).
- Displasia fibromuscular: Ver siguiente apartado.
- Otras causas: Arteritis de Takayasu, neurofibromatosis, artritis de células gigantes, panarteritis nodosa.

Fisiopatología: Por su función de filtrar la sangre, el riñón es un órgano con una perfusión muy superior a sus necesidades por lo que son necesarias reducciones de flujo sanguíneo muy importantes para producir isquemia renal. Sin embargo, la caída de la presión de perfusión renal va a originar un descenso en la presión de filtración. La filtración glomerular se rige por la Ley de Starling [7]:

$$F = K_f - P_f$$

K_f : Coeficiente de ultrafiltración

P_f : Presión de filtración

$$P_f = P_{ic} - P_{it} - [\pi_{ic} - \pi_{it}]$$

P_{ic} : Presión hidrostática intracapilar.

P_{it} : Presión hidrostática intersticial.

π_{ic} : Presión oncótica intracapilar.

π_{it} : Presión oncótica intersticial (despreciable).

El mantenimiento de la presión de filtración va a depender fundamentalmente de la presión hidrostática intracapilar y su variación depende del cambio del tono de la arteriola aferente y eferente. Ambas arteriolas responderán de forma distinta a diferentes sustancias. Ante situaciones de descenso de la presión de perfusión renal se produce una vasodilatación de la arteriola aferente mediada fundamentalmente por prostaciclina y una vasoconstricción de la arteriola eferente mediada por angiotensina II. En situaciones de aumento de la presión arterial se produce vasoconstricción de la arteriola aferente por efecto de endotelinas locales y vasodilatación de la arteriola eferente por inhibición de la síntesis de renina. El efecto de los fármacos sobre esta autorregulación es variable. Así, los calcio antagonistas clásicos vasodilatan la arteriola aferente y los IECA y ARA-II, así como los calcio antagonistas de tercera generación, vasodilatan la arteriola eferente [7].

La fisiopatología de la HTA vascularrenal depende de si la lesión es uni o bilateral. En los casos de estenosis unilateral existen dos fases [7]:

- En una primera fase aumenta la secreción de renina por isquemia renal. Esto conduce a un aumento de la producción de Angiotensina-II que estimula la síntesis de aldosterona, originando un hiperaldosteronismo. Por un lado, el riñón isquémico detecta una disminución de la presión de perfusión y retiene Na. El riñón sano, por el contrario, en situación de HTA aumenta la excreción de Na y agua, aumentando la secreción de renina. En este momento, se responde muy bien a inhibidores del SRAA.
- En una segunda fase, la lesión vascular conduce de forma progresiva a un aumento de las resistencias vasculares renales que disminuye la presión de perfusión e inhibe la natriuresis, por lo cual la renina se normaliza, pero se mantiene la retención de Na. Esta es la

situación que aparece en la estenosis bilateral de arteria renal.

En esta situación en la cual la disminución de la presión hidrostática es fija, la presión de perfusión se mantiene a expensas de la vasoconstricción de la arteriola eferente, mediada por angiotensina II [7].

Por otro lado, la isquemia crónica produce sobre el riñón atrofia tubular y esclerosis glomerular. En fases no muy avanzadas, estos cambios pueden ser reversibles si se restaura la perfusión renal [7].

Historia natural y cuadro clínico: No está claro el porcentaje de estenosis de arteria renal que evolucionan hacia estenosis significativa, pero es evidente que la presencia de esta lesión conlleva un riesgo de pérdida de masa y función renal [7].

Desde el punto de vista clínico es indistinguible de la HTA esencial. Debe sospecharse ante la presencia de una serie de datos clínicos que se resumen en la Tabla 2 [7].

DATOS PARA SOSPECHAR HTA VASCULO-RRENAL

- HTA antes de 30 años o tardía
- HTA resistente
- HTA maligna
- Respuesta excesiva a bloqueo de SRA o deterioro de función renal
- HTA y soplo abdominal
- HTA con hipopotasemia
- HTA con asimetría renal

Tabla 2. Datos de sospecha de HTA vascularrenal (Fuente elaborado por Dr. D. Fernando Tornero Molina Médico Especialista en Nefrología. Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario del Sures-te. Arganda del Rey. Madrid 28500, España).

Clínicamente se puede manifestar de varias formas [7]:

- Insuficiencia renal aguda en relación con tratamiento hipotensor: El descenso brusco de las cifras de PA en un paciente con una alteración de los mecanismos adaptativos puede originar un deterioro brusco de la función renal. Esto es especialmente claro con el uso de bloqueantes del SRAA (IECA, ARA-II) al producir vasodilatación de la arteriola eferente al bloquear el efecto sobre esta de la angiotensina II. Esto produce una caída brusca de la presión de filtración y la aparición de insuficiencia renal aguda. Suele manifestarse en las primeras 2 semanas de tratamiento y esta agravada por la

depleción de volumen, por lo que se incrementa si el paciente está en tratamiento diurético.

- Insuficiencia renal crónica progresiva en pacientes con HTA vascularrenal: En pacientes con HTA renovascular e insuficiencia renal crónica progresiva se debe pensar en una nefropatía isquémica, especialmente en aquellos con HTA mal controlada, HTA acelerada o que presentan disminución del tamaño renal. Se asocia a edad avanzada y a lesión arteriosclerótica de otros territorios.
- Uremia progresiva en pacientes con HTA resistente y lesión arteriosclerótica de otros territorios.
- Pacientes con episodios recurrentes de edema agudo de pulmón y fracción de eyección conservada. La nefropatía isquémica se puede presentar como episodios recurrentes de edema agudo de pulmón de aparición brusca. En el momento de su desarrollo pueden cursar con normo o hipotensión. No está claro su mecanismo, pero parece deberse a la presencia de cardiopatía hipertensiva unido a una retención importante de Na por parte del riñón isquémico.

Diagnóstico: El diagnóstico se basa en una sospecha clínica elevada (Tabla 3): varón, mayor de 60 años, historia de HTA, factores de riesgo (tabaquismo, dislipemia, diabetes), insuficiencia renal, soplo abdominal o femoral, lesión arteriosclerótica a otros niveles, episodios recurrentes de edema agudo de pulmón o deterioro de función renal tras tratamiento con IECA o ARA-II. La demostración del cuadro clínico pasa por la demostración de la lesión de las arterias renales mediante pruebas de imagen y la valoración de la repercusión funcional [7].

DATOS DE SOSPECHA CLÍNICA DE NEFROPATIA ISQUÉMICA

- Varón
- > 60 años
- Historia HTA
- FRCV
- IR
- Soplo abdominal
- Lesión aterosclerótica de otros órganos
- Edema agudo de pulmón recurrente
- IR con bloqueo de SRA

Tabla 3. Sospecha clínica de Nefropatía Isquémica (Fuente elaborado por Dr. D. Fernando Tornero Molina Médico Especialista en Nefrología. Jefe de Servicio de Nefrología del Hospital Universitario del Sures-te. Arganda del Rey. Madrid 28500, España).

Para el diagnóstico inicial, las pruebas con menor agresividad son el renograma isotópico con test de captopril y el Eco-Doppler [8].

- En el renograma se puede observar un retardo en la eliminación del radioisótopo que se exagera tras la administración de captopril, pero tiene escasa fiabilidad (sobre todo si existe IRC con creatinina > 2 mg/dl); además tiene el inconveniente de no detectar el lugar de la lesión si esta existe ni orientar sobre su etiología. Da información sobre la repercusión funcional de la estenosis, pero obliga a suspender el uso de bloqueantes del SRAA al menos una semana antes. Hoy día se utiliza poco [8].
- El Eco-Doppler valora el aumento de la velocidad de flujo a nivel de la estenosis y una disminución de las resistencias intrarrenales. No se afecta por el grado de función renal, pero depende mucho del observador lo cual disminuye su fiabilidad [8].
- El Angiotac y la angioresonancia son las pruebas ideales para el diagnóstico puesto que definen el lugar de la lesión y tienen gran fiabilidad. El TAC helicoidal aporta información sobre calcificación vascular, pero precisa contrastes, que es nefrotóxico. La angioresonancia magnética precisa contrastes con gadolinio que están contraindicados en IR con FG < 30 ml/min por riesgo de fibrosis nefrogénica sistémica [8].
- La prueba confirmatoria es la arteriografía renal, que además de diagnóstica puede ser terapéutica (ver más adelante). También necesita uso de contraste que puede ser nefrotóxico [8].

El diagnóstico diferencial hay que hacerlo fundamentalmente con la nefroangioesclerosis y la enfermedad ateroembólica [8].

Tratamiento: Se basa en restablecer el flujo renal. El tratamiento indicado es conservador: hipotensores -teniendo cuidado con el uso de IECA/ARA que pueden empeorar la función renal y no han demostrado en estudios randomizados ser mejores que los otros-, hipolipemiantes y antiagregantes. Se ha comprobado que la mayor parte de las lesiones arterioscleróticas no progresan [8].

Puede intentarse la revascularización percutánea con angioplastia (con o sin inserción de muelle) en casos especiales, pero ninguno de los

estudios realizados ha demostrado su efectividad. De hecho, la mitad de los pacientes no se benefician e incluso empeora su situación. La revascularización quirúrgica queda reservada al fracaso de esta o necesidad de cirugía por otras causas [8].

El enfoque más agresivo podría intentarse en [9]:

- HTA resistente.
- Episodios recurrentes de edema agudo de pulmón.
- Progresión de la IRC sin causa aparente.
- Estenosis bilateral mayor del 75 % o unilateral en paciente con riñón único funcional.

En ausencia de estos supuestos, por ejemplo, cuando es un hallazgo casual, no está indicada. Las posibles complicaciones de esta técnica son hematomas, hemorragias, pseudoaneurismas, trombosis de arteria renal, disección vascular, enfermedad ateroembólica e insuficiencia renal aguda por toxicidad de contrastes [9].

En la actualidad se están ensayando otras técnicas como la denervación simpática renal, las vacunas contra la angiotensina II y la electroestimulación de receptores carotídeos. La experiencia con todas ellas es aún escasa y su coste es elevado [9].

5. DISPLASIA FIBROMUSCULAR

Es una causa de hipertensión renovascular (raramente nefropatía isquémica) menos frecuente que la arteriosclerosis. Es más frecuente en mujeres jóvenes, lesión más extensa, que afecta a la zona distal de la arteria, con frecuencia bilateral y puede asociarse a ptosis renal. Suelen ser lesiones múltiples que dan a la arteria un aspecto arrosariado por la presencia de aneurismas después de las zonas estenosadas. Hoy en día se clasifican en unifocales (si solo hay una lesión) y multifocales. La clasificación histológica ha dejado de usarse ya que raramente se realiza cirugía [8].

Las causas de la enfermedad son desconocidas. Se han sugerido la influencia del polimorfismo rs9349379-A, in the PHACTR1 locus (6p24), el tabaquismo y las hormonas sexuales femeninas como posibles factores causales [8].

La displasia fibromuscular debe considerarse una enfermedad sistémica puesto que presenta con frecuencia lesiones en más de un órgano

fuera del riñón. Hay dos manifestaciones muy típicas que son el tinitus pulsátil (descartar lesiones vasculares cerebrales) y los aneurismas coronarios en mujeres jóvenes. La más habitual es la lesión de las arterias carótidas, por lo cual hay que hacer siempre un estudio Doppler de troncos supra aórticos y, si este descubriera lesiones, una exploración de vasos cerebrales con angio-TAC o angio-resonancia [8].

A diferencia de la hipertensión renovascular arteriosclerótica responde muy bien al tratamiento con angioplastia transluminal que estaría indicado en todos los casos [8].

6. ENFERMEDAD RENAL ATEROEMBÓLICA (ERA)

Es parte de la enfermedad ateroembólica sistémica originada por la siembra de microémbolos de colesterol que se desprenden de placas de ateroma de grandes arterias (especialmente aorta) y que migran a vasos distales, originando la oclusión de pequeños vasos en diferentes órganos dando lugar a fenómenos isquémicos y reacciones inflamatorias. El riñón es uno de los órganos que más frecuentemente se afecta por su proximidad a la aorta y por el elevado flujo sanguíneo que tiene [10].

Definición: Se define la ERA como el fracaso renal secundario a la oclusión parcial o total de la circulación renal por placas ateromatosas desprendidas de la aorta o grandes arterias y que dan lugar a fenómenos isquémicos. La liberación de émbolos puede ser espontánea, tras manipulación arterial (arteriografía invasiva, cirugía vascular) o tras tratamientos anticoagulantes o antiagregantes (o con vitamina K). Más raramente puede deberse a sepsis por Gram-negativos [10].

Su incidencia no se conoce, pero está en aumento por el incremento en la frecuencia de las maniobras arteriales y los tratamientos anticoagulantes y antiagregantes unido a una mayor frecuencia de diagnóstico [10].

Para su aparición es obligatoria la presencia de aterosclerosis, por lo cual es más frecuente por encima de los 65 años y en presencia de factores de riesgo de esta enfermedad (HTA, tabaquismo, diabetes, varones). Es muy frecuente su asociación a nefropatía isquémica [10].

Clínica: Al ser una enfermedad sistémica, la clínica depende de los órganos afectados. Suele presentar manifestaciones cutáneas, músculo-esqueléticas, gastrointestinales, neurológicas y oftalmológicas. A nivel cutáneo lo más frecuente es la livedo reticularis, una erupción purpúrica en miembros inferiores y pared abdominal. Pueden aparecer también infartos en lechos ungueales y gangrena en dedos de los pies. Además, son frecuentes las artralgias, mialgias, fiebre, malestar general, dolor abdominal, náuseas y vómitos, síndrome confusional y amaurosis fugaz. Un signo característico es el signo de Hollenhorst que consiste en una palidez retiniana por infartos secundarios a oclusión de vasos retinianos por émbolos de colesterol [10].

La lesión renal aparece en la mitad de los casos y cursa con insuficiencia renal aguda o subaguda, siendo frecuente el antecedente de enfermedad renal previa. Puede evolucionar a enfermedad renal terminal de la que sólo la mitad de los pacientes se recuperan [11].

Laboratorio: La lesión renal se manifiesta por elevación de la creatinina sérica. En la orina puede observarse proteinuria, en ocasiones en rango nefrótico y, en los primeros días es característica la eosinofilia. En sangre se puede observar eosinofilia, trombocitopenia, leucocitosis, anemia y aumento de la VSG. La hipocomplementemia por descenso de C3 y C4 es también un dato frecuente [11].

Anatomía patológica: La lesión característica es la oclusión de arterias de pequeño calibre por cristales de colesterol. Ya que estos se disuelven con las preparaciones rutinarias, dan lugar a imágenes fantasma. Se acompaña de infiltrado inflamatorio. Al producirse la embolización a lo largo del tiempo, se pueden ver lesiones en diferentes grados de evolución [11].

Diagnóstico: Requiere una elevada sospecha clínica. Tras una factor precipitante, ante la sospecha se debe intentar encontrar émbolos de colesterol en otras zonas (ojo, extremidades inferiores). El diagnóstico diferencial debe hacer con toxicidad por contrastes, necrosis tubular aguda, vasculitis, microangiopatía trombótica, endocarditis, nefritis intersticial aguda y trombosis de arteria renal [11].

Tratamiento: No existe tratamiento específico. Se deben extremar la prevención cardiovascular

con antiagregación, estatinas, control de diabetes, HTA y otros factores de riesgo. Las estatinas, al estabilizar las placas de ateroma podrían disminuir el riesgo de embolismo. Si existe una fuente embolígena conocida y accesible (aneurisma de aorta) se debe actuar sobre ella [11].

7. INFARTO RENAL

Definición: Se debe a la oclusión aguda de una o más arterias renales principales [4].

Etiología: La obstrucción arterial puede deberse a [4]:

- **Trombosis:** En general es la fase final de una estenosis progresiva de arteria renal. El cuadro agudo de trombosis suele aparecer asociado a hipotensión o bajo gasto. También se ha descrito tras manipulaciones de estenosis de arteria renal, y en sujetos sanos asociado a traumatismo por el cinturón de seguridad, aneurisma de aorta, sífilis, panarteritis nodosa, arteritis de Takayasu o deshidratación.
- **Embolismo renal:** Procedente prácticamente siempre de embolismos cardíacos asociados a fibrilación auricular, infarto agudo de miocardio, valvulopatías, endocarditis o dilatación de cavidades izquierdas.

Clínica: Cursa con dolor lumbar intenso, elevación de LDH y GOT. Además, puede asociar HTA y fiebre. En el sedimento se observa hematuria y proteinuria. No suele aparecer insuficiencia renal ni oliguria ya que la función renal está mantenida por el riñón contralateral. En casos de trombosis bilateral o en pacientes monorrenos cursa con anuria brusca e insuficiencia renal. La obstrucción bilateral suele ser casi siempre embolígena o secundaria a disección de aorta [4].

Diagnóstico: Debe sospecharse ante la presencia de dolor lumbar intenso. El diagnóstico diferencial debe hacerse fundamentalmente con el cólico nefrítico, ya que ambos cursan con dolor lumbar y hematuria. La elevación de LDH y la ausencia de litiasis deben sugerir este diagnóstico. La ecografía Doppler aporta información sobre la perfusión renal. Así mismo la gammagrafía renal y el renograma isotópico pueden ayudar al diagnóstico, pero el diagnóstico definitivo se realizará con en el Angiotac o en la arteriografía [4].

Tratamiento: El tratamiento es la eliminación del trombo por fibrinólisis o cirugía. Debe hacerse antes de las 6 primeras horas, aunque se han descrito recuperaciones funcionales tras varios días de oclusión. Tras el procedimiento de eliminación del trombo valorar la anticoagulación si existe un foco embolígeno claro o fibrilación auricular [4].

8. TROMBOSIS DE LA VENA RENAL

Definición: Cuadro caracterizado por trombosis uni o bilateral de vena renal. Más frecuente en niños [8].

Etiología: Aparece generalmente en [8]:

- **Estados de hipercoagulabilidad:** Síndrome nefrótico, síndrome antifosfolípidos, anticonceptivos orales.
- **Deshidratación:** Ileocolitis. Especialmente en niños
- **Extensión de trombosis de vena cava:** Sobre todo tumorales o en fibrosis retroperitoneal.
- **Invasión de vena renal por neoplasias**
- **Traumatismos.**

Clínica: Más florida en niños. Más llamativa cuanto más aguda. Cursa con dolor lumbar, fiebre, insuficiencia renal aguda. Riñones aumentados de tamaño en la ecografía. En la trombosis de vena renal izquierda puede asociarse a varicocele. Por extensión del trombo hacia la cava puede ocasionar tromboembolismo pulmonar [8].

A nivel analítico cursa con elevación de urea y creatinina, leucocitosis, trombopenia. En la ecografía se observan riñones aumentados de tamaño. El diagnóstico definitivo se hace por TAC [8].

Tratamiento: El tratamiento es la anticoagulación. No está indicada la trombectomía. Si se produce tromboembolismo pulmonar de repetición está indicada la colocación de un filtro de cava [8].

9. RIÑÓN Y EMBARAZO

Durante el embarazo se producen una serie de cambios característicos del riñón. Aumenta su tamaño y existe un cierto grado de dilatación de la vía urinaria originado tanto por efecto hormonal

como por un discreto grado de obstrucción por la compresión uterina. A nivel fisiológico se produce una expansión de volumen plasmático por retención de agua y sal y una reducción de las resistencias vasculares asociado a un descenso de presión arterial. Se produce un aumento del gasto cardíaco que conlleva un aumento del flujo plasmático renal y del filtrado glomerular [12].

Muchos de los cambios que se producen en el riñón durante el embarazo se van a ver reflejados en las determinaciones bioquímicas. Así, es característico el descenso de las cifras de urea, creatinina y ácido úrico. Por lo tanto, la presencia de valores normales de urea y creatinina pueden reflejar cierto grado de insuficiencia renal. La normalización de las cifras de ácido úrico se asocia a la presencia de preeclampsia y al mal pronóstico de esta. La presencia de glucosuria es normal en el embarazo, por lo cual no debe ser usada para el diagnóstico y control de la diabetes en el embarazo. Es frecuente la aparición de cifras bajas de proteinuria que no deben ser consideradas patológicas [12].

Desde el punto de vista patológico, las pacientes embarazadas [12]:

- Presentan mayor frecuencia de infecciones urinarias y bacteriuria asintomática en relación con el estasis urinario. Se asocian a una mayor morbilidad materno-fetal, por lo que la bacteriuria asintomática debe ser tratada en el embarazo.
- Litiasis urinaria en relación con el enlentecimiento del flujo urinario
- Insuficiencia renal aguda: Puede aparecer en el síndrome HELLP, asociada a necrosis cortical (por desprendimiento de placenta, placenta previa o embolismo de líquido amniótico), por uropatía obstructiva o por causa prerrenal en la hiperémesis gravídica.

La existencia de una enfermedad renal previa puede complicar la evolución del embarazo, aumentando la morbimortalidad materno fetal. Además, el embarazo puede influir de forma perjudicial sobre la evolución de determinadas enfermedades renales. Por regla general, debemos tener en cuenta que [12]:

- Si la función renal es normal en el momento de la gestación, la evolución suele ser favorable.
- La existencia de insuficiencia renal, proteinuria o HTA son factores de mal pronóstico.

- Si la enfermedad renal se diagnostica durante el embarazo, empeora el pronóstico materno fetal.

9.1. HIPERTENSIÓN DURANTE EL EMBARAZO

En el caso de aparición de cifras elevadas de PA en el embarazo se deben distinguir 5 posibles situaciones [12]:

- HTA preexistente; Precede al embarazo o aparece antes de la 20 semana de gestación y se extiende más allá de las 6 semana postparto.
- HTA gestacional: Aparece después de la 20 semana de gestación y suele desaparecer antes de las 6 semanas postparto.
- HTA preexistente con HTA gestacional sobrepuesta.
- Preeclampsia
- HTA prenatal no clasificable. La medición de TA se realiza por primera vez después de la 20 semana de gestación y no se conocen cifras previas. La evolución postparto nos ayudara a distinguir el cuadro clínico.

Por lo tanto, deberemos distinguir fundamentalmente entre la hipertensión crónica preexistente (conocida o no), que está presente desde el principio del embarazo, y la hipertensión del embarazo o preeclampsia, que aparece generalmente a partir de la 20 semanas de gestación (a veces incluso inmediatamente después del parto) y desaparece tras éste. Normalmente la preeclampsia se acompaña de edemas y proteinuria (albuminuria > 300 mg/día). La eclampsia es una urgencia hipertensiva que ocurre generalmente al final del embarazo y se acompaña de convulsiones [12].

Epidemiología

La preeclampsia ocurre en el 6-8% de los embarazos. La probabilidad es mayor cuando hay alguno de los siguientes factores predisponentes [12]:

- Bajo nivel socioeconómico.
- Embarazos múltiples.
- Edad gestacional (más de 35 y menos de 20 años).
- Historia familiar.
- Primípara.
- Insuficiencia renal.
- Diabetes gestacional.
- HTA crónica

- Intervalo desde el último embarazo >10 años
- Historia familiar de PCP (madre o hermana)
- PCP o HTA en embarazo previo
- «Dangerous father»
- Exposición limitada al espermatozoides

El retraso de la edad gestacional en las sociedades occidentales ha hecho que su prevalencia aumente en los últimos años. La eclampsia es mucho menos frecuente (0.05% de todos los embarazos) [12].

Etiopatogenia

A pesar de los estudios realizados la causa de la preeclampsia no está completamente definida. Parece deberse a una disfunción de la placenta que estaría mal perfundida y produciría diversas sustancias que estimularían la vasoconstricción y la agregabilidad plaquetaria produciendo hipercoagulabilidad. Las causas de este trastorno podrían ser múltiples. Se han descrito, por ejemplo, anticuerpos contra la angiotensina materna con actividad angiotensina intrínseca. El grupo de López-Novoa ha encontrado, en animales de experimentación, un aumento de la proteína endoglina que activaría la metaloproteinas 14 induciendo los trastornos que se han descrito previamente, pero este hallazgo aún no se ha confirmado en humanos. Se ha comprobado que existe un estado hipovolémico en la embarazada a pesar de los edemas [12].

Clínica

La hipertensión arterial en el embarazo se define como una PA > 140/90 mmHg en consulta y se definen solo dos categorías: leve (140-159/90-109 mmHg) o grave (>160/100 mmHg). La PAS \geq 170 o PAD \geq 110 en el embarazo se considera una emergencia y se recomienda ingreso hospitalario [12].

Las manifestaciones son inespecíficas: Cefalea, edemas, dolor abdominal, ansiedad, somnolencia y disminución de la diuresis. La sospecha suele aparecer por la aparición de proteinuria en los controles de la embarazada, que suele alcanzar rango nefrótico. En los casos más graves puede haber trombopenia, anemia desproporcionada, elevación de enzimas hepáticas (síndrome de Tennessee) e hipercoagulabilidad [12].

El diagnóstico diferencial se debe hacer con la hipertensión crónica y la enfermedad renal

crónica glomerular. Se puede usar la ecografía Doppler para valorar las arterias intrauterinas después de la 20 semana de gestación. También se ha propuesto que un cociente tirosina kinasa tipo I fms-like/factor de crecimiento placentario excluye el riesgo de preeclampsia en la semana siguiente, no obstante, esta determinación se usa en muy pocos hospitales [12].

Tratamiento

En mujeres con HTA gestacional o HTA preexistente superpuesta a HTA gestacional, o con HTA y daño o síntomas de lesión subclínica de órganos diana, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico cuando PAS \geq 140 o PAD \geq 90 mmHg. En todos los demás casos, se recomienda iniciar tratamiento farmacológico cuando la PAS \geq 150 o PAD \geq 95 mmHg [12].

Los hipotensores recomendados son el labetalol (200 mg/12h) y la alfametildopa (250-500 mg/12h). También se puede usar nifedipino retard en el último trimestre. La hidralazina debe reservarse para casos resistentes puesto que aumenta la mortalidad fetal. No se recomienda el uso de diuréticos por la presencia de hipovolemia, por lo mismo no se recomienda la restricción de Na. El uso de IECA y ARA no se recomienda, aunque no se ha demostrado, como indicaban algunos casos publicados, que aumente el riesgo de malformación fetal o fracaso renal agudo postparto. Se ha desaconsejado también el uso de betabloqueantes porque dificultan el trabajo del parto, pero tampoco se ha confirmado en los estudios aleatorizados [12].

En la HTA severa, se recomienda tratamiento con Labetalol intravenoso o Metildopa o Nifedipino por vía oral. En la crisis HTA se recomienda el uso de Labetalol o Nicardipino intravenoso. En preeclampsia asociada a edema pulmón, está indicado el uso de nitroglicerina en perfusión continua [12].

Para las convulsiones[12]:

- Sulfato de magnesio: 4gr. intravenoso en 1 hora, y posteriormente 10 gr. en 1000 cc de solución G5% pp en 10 hrs.
- DFH 250 mgr intravenoso D.U. y posteriormente 125 mgr. Iv c/8 hrs.
- En caso necesario, sedación y ventilación mecánica.
- Inducción inmediata del parto o cesárea.

Síndrome HELLP: Corresponde a las siglas inglesas de Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets. Es un acontecimiento catastrófico que aparece en el 4-12% de las preeclampsias y que puede acabar en fracaso renal y/o hepático agudo. Clínicamente presenta [12]:

- Dolor en hipocondrio derecho.
- Ictericia.
- Anemia microangiopática.
- Plaquetopenia.

El tratamiento es igual al de la preeclampsia. Ocasionalmente requiere el uso de transfusiones plaquetarias. Debe administrarse también dexametasona intravenosa 8 mg/6-8h [12].

Las complicaciones posibles son [12]:

- HTA crónica.
- Daño neurológico.
- Insuficiencia renal.
- 25% de posibilidades de preeclampsia en embarazo futuro.
- Abruption placentae.
- Muerte.

ANEXO ABREVIATURAS

AMPA: automedida de la presión arterial
 APOL1: apoproteína L-1
 ClNa: cloruro de sodio
 ECA: enzima convertidora de angiotensina
 HTA: hipertensión arterial
 Kf: Coeficiente de ultrafiltración
 LDL: lipoproteína de baja densidad
 MAPA: monitorización ambulatoria de presión arterial
 Na: sodio
 PA: presión arterial
 PAD: presión arterial diastólica
 PAS: presión arterial sistólica
 Pf: Presión de filtración
 Pic: Presión hidrostática intracapilar.
 Pit: Presión hidrostática intersticial.
 SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
 TAC: tomografía axial computarizada
 VSG: velocidad de sedimentación globular
 Πic: Presión oncótica intracapilar.
 Πit: Presión oncótica intersticial (despreciable).

BIBLIOGRAFÍA

1. Williams B, M.G., Spiering W, Agabiti-Roseic E, Azizi M, Burier M et al, *2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)*. Eur Heart J 2018. **39**: p. 3021-3104.
2. Marín R, F.-V.F., Álvarez-Navascues R, *Nefroesclerosis*, in *Nefrología Clínica*. 3ª edición, H. L, Editor. 2009, Panamericana. p. 261-271.
3. Gómez C, G.M., Fernández-Fresnedo G, Arias M, *Nefropatía hipertensiva*. Medicine, 2011. **10**(81): p. 5474-83.
4. Ruggenti P, C.P., Remuzzi G, *Microvascular and macrovascular disease of the kidney*, in *Brenner & Rector's The Kidney 9ª Edición*, C.G. Taal M, Marsden P, Skorecki K, Yu A, Brenner B, Editor. 2012, Elsevier. p. 1297-1331.
5. Eknoyan G, L.N., Eckardt K, Kasiske B, Wheeler D, Abboud O, et al, *KDIGO Clinical practice guidelines for the management of blood pressure in chronic kidney disease*. Kidney Int Suppl, 2012. **2**(5): p. 341-414.
6. Kaplan N, V.R., *Kaplan's Clinical Hypertension 10ª Ed*. 2010: Lippincott Williams & Wilkins Health.
7. S, T., *Renovascular hypertension and ischemic nephropathy*, in *Brenner & Rector's The Kidney. 9ª Edición*, C.G. Taal M, Marsden P, Skorecki K, Yu A, Brenner B, Editor. 2012, Elsevier. p. 1752-91.
8. Gago M, F.G., Arias M, *Nefropatías de origen vascular. Patología de vasos renales principales*. Medicine, 2011. **10**(81): p. 5484-89.
9. Levy M, C.M., *Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. The ASTRAL Investigators*. New Eng J Med 2009. **361**: p. 1953-62.
10. Oliva E, R.J., *Nefropatía isquémica y enfermedad renal ateroembólica*, in *Nefrología Clínica*. 3ª edición, H. L, Editor. 2009, Panamericana. p. 272-285.
11. A., M., *Cholesterol crystal embolism: diagnosis and treatment*. Kidney Int, 2006. **69**(8): p. 1308-1312.
12. Krane N, H.M., *Pregnancy: kidney disease and hypertension*. Am J Kidney Dis, 2007. **49**(2): p. 336-45.

CAPÍTULO 12

NEFROPATÍAS HEREDITARIAS

Dra. D^a. MARÍA PILAR FRAILE GÓMEZ
 Médico Adjunto Especialista en Nefrología
 del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
 Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca.

1. POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA DOMINANTE (PQRAD)

1.1. DEFINICIÓN

Los quistes son anomalías renales frecuentes, formados por una cavidad rellena de un líquido

similar a la orina o con materia semisólida y recubiertos por una capa de epitelio tubular. Existe un número relativamente grande de cuadros clínicos asociados con quistes renales [1] (Tabla 1).

HEREDITARIAS	NO HEREDITARIAS
Enfermedad renal poliquística <ul style="list-style-type: none"> • Autosómica recesiva • Autosómica dominante 	Quistes simples
	Asociadas a insuficiencia renal
Quistes renales asociados a síndromes hereditarios: <ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis tuberosa • Enfermedad de Von Hippel-Lindau • S. Zellweger • S. Jeune • S. Marfan • Enfermedades quísticas medulares 	Asociadas a enfermedades metabólicas
	Inducidos por hipopotasemia
	Inducidos por tóxicos
	Displasia renal <ul style="list-style-type: none"> • Displasia renal multiquistica
	Riñón en esponja

Tabla 1. Enfermedades asociadas con la presencia de quistes renales (Fuente: Dra. D^a. María Pilar Fraile Gómez, Médico Adjunto Especialista en Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España)

Las enfermedades quísticas renales pueden ser hereditarias o adquiridas; dentro de las primeras, las formas autosómica dominante y recesiva, llamadas tradicionalmente del adulto y del niño, son los principales ejemplos de enfermedades monogénicas que causan el fenotipo poliquístico renal [1].

Aproximadamente el 78 por ciento de las familias con poliquistosis renal autosómica dominante (PQRAD) tienen una anomalía en el cromosoma 16 (locus PKD1) [1]. La mayoría de las familias restantes (14 por ciento) tienen un defecto diferente que involucra un gen en el cromosoma 4 (el locus PKD2), mientras que una

minoría de familias tiene un defecto en el gen GANAB, que codifica la subunidad alfa glucosidasa II, o el gen DNAJB11. Los pacientes con PKD2 tienen un fenotipo menos grave que aquellos con PKD1, pero ninguno de estos trastornos es benigno. Los quistes ocurren más tarde en la enfermedad PKD2, al igual que la enfermedad renal en etapa terminal (edad media 74.0 versus 54.3 años en PKD1) Existen además pacientes con mutaciones en ambos genes (PKD1 y PKD2) (transheterocigotos), con peor evolución clínica que aquellos con mutaciones en uno solo de los genes [2].

En cerca del 40% de los pacientes no se reconocen antecedentes familiares de PQRAD, lo que ha sugerido una alta tasa de mutación «de novo», o bien la posibilidad de que factores ambientales o epidemiológicos afecten en gran medida a su expresión [2].

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La PQRAD es una enfermedad que afecta a 1 de cada 800 nacidos vivos. Es responsable del 5 % de los casos de enfermedad renal crónica que precisan tratamiento renal sustitutivo [3]. La PQRAD es causada predominantemente por mutaciones en uno de los dos genes: PKD1 (que codifica la poliquistina 1) en el cromosoma 16 y PKD2 (que codifica la poliquistina 2) en el cromosoma 4 [4]. Entre la mayoría de los pacientes, la función renal permanece intacta hasta la cuarta década de la vida. Una vez que la tasa de filtración glomerular (TFG) comienza a disminuir, la reducción promedio es de 4.4 a 5.9 ml / min por año [5].

Los factores de riesgo que se han identificado para la enfermedad renal progresiva en la PQRAD incluyen factores genéticos, volumen renal total, hipertensión arterial, inicio precoz de los síntomas, sexo masculino, proteinuria y alta excreción urinaria de sal [6-8].

1.3. GENÉTICA

La PQRAD surge como consecuencia de un amplio abanico de mutaciones en los genes PKD1 y PKD2. El tipo de herencia es autosómica dominante, con una alta penetrancia, haciendo improbable el salto generacional. Cada miembro

de la descendencia de un paciente poliquístico tiene un 50% de posibilidad de heredar el gen y de desarrollar la enfermedad. Los casos homocigotos suelen ser letales a nivel intrauterino, y son los casos heterocigotos, tanto para PKD1 como para PKD2, los que suelen sobrevivir hasta la etapa adulta, desarrollando la enfermedad. La correlación fenotipo/genotipo no está clara en los pacientes con mutación en PKD1 y PKD2. Hay identificadas una amplia gama de mutaciones, tanto de PKD1 como de PKD2. En el primer caso, el resultado suele ser la inactivación completa de su producto, la proteína policistina 1. En el caso de PKD2, las mutaciones suelen acarrear una pérdida parcial de la funcionalidad de la proteína policistina 2, pudiendo conservarla en parte, lo que explica una mayor benignidad de su curso evolutivo. Actualmente, hay 2323 mutaciones conocidas en el gen PKD1, y 278 en PKD2. Hay mutaciones claramente patogénicas, principalmente las que truncan la proteína. Las mutaciones presentes en el extremo 5' presentan fenotipos más graves que las dadas en el extremo 3', porque suelen concurrir en la inactivación de la proteína. También podrían existir mutaciones de novo. Estos casos esporádicos podrían suponer hasta un 10-15% del total [2].

El gen PKD1 se localiza en el cromosoma 16, está estrechamente unido al locus de la α -hemoglobina [9]. Es un gen extremadamente complicado y grande (46 exones) que genera un mRNA de 14.1 kb, que codifica una proteína de 4302 aminoácidos. Los extremos de los genes PKD1 y TSC1 (esclerosis tuberosa) están muy próximos y existen pacientes con deleciones en esta región que afectan a los dos genes, por lo que manifiestan clínicamente las dos enfermedades. La policistina 1 funciona como un receptor de membrana, capaz de unirse e interactuar con proteínas, carbohidratos y lípidos, y obtener respuestas intracelulares a través de la fosforilación [10]. El gen PKD2 se extiende por 68 Kb de ADN en el cromosoma 4 (15 exones) y codifica un RNA de 5.3 Kb que se traduce en una proteína de 110 Kda, de 968 aminoácidos, la policistina 2, que tiene 6 secuencias transmembrana, y dos dominios intracelulares N y C Terminal con estructura similar a los canales de sodio y calcio voltaje dependiente. La policistina 2 se expresa en las células del túbulo distal, colector y asa de

Henle, y tiene una estructura similar a los canales voltaje dependiente de calcio y sodio. El complejo policistina actúa como un mecanosensor, recibiendo señales de la matriz extracelular, de las células adyacentes y de la luz tubular y las traduce en respuestas celulares que regulan la proliferación, adhesión, migración, diferenciación y maduración, esencial para el control del diámetro de los túbulos renales y morfogénesis renal [11].

Se han identificado al menos cinco genes que causan poliquistosis hepática autosómica dominante con un fenotipo renal leve, incluidos ALG8, SEC 61B, SEC63, GANAB y PRKCSH, que codifican respectivamente alfa-1,3-glicosiltransferasa, SEC61-beta, SEC63p y alfa- y subunidades beta-catalíticas de glucosidasa II. Todas las proteínas codificadas por estos genes funcionan en la vía de biogénesis de la proteína postraducciona del retículo endoplásmico, y se ha demostrado que las mutaciones en cualquiera de estos genes reducen la maduración y la expresión de la membrana celular de la policistina-1 [12].

Hipótesis del «segundo hit»

Los pacientes con PQRAD son heterocigotos. Es necesario que se produzca una mutación en la línea germinal de uno de los genes (PKD1 o PKD2) para generar el fenotipo quístico. Un portador lleva una copia mutada del gen en todas sus células incluidas las renales. La copia normal es suficiente para mantener la producción normal de policistina, asegurando la funcionalidad celular. Si, en un momento dado, una célula sufre una mutación en la copia normal, esta célula deja de tener la capacidad para sintetizar policistina y comienza a proliferar, convirtiéndose en el origen de un quiste [13].

Según este modelo, conocido como el de «two hits», o de los dos eventos mutacionales, todas las células de un quiste tienen en sus policistinas dos mutaciones, una heredada y otra adquirida. La mutación heredada es la misma en todos los quistes de un individuo, pero la adquirida es específica de cada quiste. No está claro que sean precisos dos eventos mutacionales para iniciar la formación de quistes. Otra posibilidad, es que una vez que se inicia la formación de un quiste, un segundo evento mutacional provoque la expansión y progresión del quiste [13].

1.4. PATOGENIA

No está claro el mecanismo de formación de los quistes. Las células epiteliales de la pared de los túbulos se evaginan, separándose definitivamente de los mismos [14].

Los procesos que resultan esenciales para el desarrollo y el crecimiento progresivo de los quistes renales comprenden:

- a) Diferenciación y maduración celular anormal que conlleva la formación de quistes e hipótesis del segundo hit [15].
- b) Secreción de fluidos anormal [15]
- c) Papel del AMP cíclico y el calcio intracelular [16].
- d) Papel del m-TOR [17].
- e) Papel de la señalización JAK-STAT.
- f) Angiogénesis [18].
- g) Función ciliar anormal y polaridad celular [19].

La formación de quistes puede ser el resultado de múltiples procesos aberrantes, incluida la secreción anormal de líquidos y la proliferación celular y la apoptosis. Los quistes comienzan precozmente como dilataciones en los túbulos intactos que están en contacto con la nefrona. Sin embargo, los quistes cuando aumentan su tamaño pierden su conexión con las nefronas en funcionamiento. El crecimiento del quiste en este contexto es el resultado de la secreción de líquido hacia los quistes y está asociado con la hiperplasia del epitelio del quiste. Además de la herencia de un gen PKD1 anormal, los quistes parecen formarse solo cuando hay una segunda pérdida somática adquirida del haplotipo normal, lo conocido como «hipótesis del segundo hit». Los datos más recientes sugieren un «mecanismo de umbral» por el cual los niveles funcionales de policistina por debajo de un umbral crítico (es decir, del 10 al 30 %) dentro de una célula epitelial tubular pueden desencadenar el proceso citogénico. Como resultado, aunque el defecto genético está presente en todas las células, los quistes se forman en menos del 10 % de los túbulos, y la dilatación quística es focal dentro de los túbulos [15].

Las elevaciones en el AMP cíclico (AMPc) relacionadas con la disminución de la señalización intracelular de calcio pueden mejorar la formación de quistes al aumentar la secreción de

líquidos y la proliferación celular [16]. Los antagonistas del receptor de vasopresina V2, los aumentos en la concentración de calcio intracelular y los calcimiméticos pueden disminuir el crecimiento de quistes [20].

La activación aberrante de la vía de señalización de la rapamicina (mTOR) en mamíferos (mecanicistas) también puede mejorar el crecimiento del quiste renal [17].

También se ha involucrado a la angiogénesis en el crecimiento de quistes [18].

Las anomalías en la función de los cilios renales contribuyen a la formación de quistes renales en modelos animales, posiblemente al disminuir la capacidad del epitelio renal para detectar las tasas de flujo luminal. El papel de la polaridad de células planas defectuosas en PQRAD es controvertido, con datos experimentales conflictivos [19].

1.5. CLÍNICA

Manifestaciones renales

Anormalidades precoces en la función renal

La capacidad de concentración urinaria se altera en estadios precoces de la enfermedad. Los niveles de vasopresina están aumentados, resultado de la alteración en la arquitectura medular que acontece en la PQRAD [21, 22].

Hematuria

La hematuria, suele presentarse como hematuria macroscópica (30-35%), y puede ser el síntoma de presentación. Es menos frecuente en los pacientes con mutación en PKD2. Son factores desencadenantes la infección de un quiste o un esfuerzo físico, que provocan la ruptura de quistes. Con menos frecuencia se debe a hemorragia intraquística, cálculos renales, infección quística o tumores malignos [23].

Proteinuria

La proteinuria superior a 1gr/24 h es infrecuente en los pacientes con PQRAD (27 %), estando su cuantía relacionada con el descenso del filtrado glomerular [24].

Infecciones del tracto urinario

Aproximadamente el 30-50% de los pacientes con PQRAD tendrán una o más infecciones

del tracto urinario a lo largo de su vida, siendo la incidencia menor en pacientes con mutación en PKD2. Al igual que en la población general, la incidencia se eleva en mujeres, siendo *Escherichia coli* el agente etiológico más probable. Las infecciones más frecuentes serán infecciones de quistes o pielonefritis agudas [25].

Hipertensión arterial (HTA)

La HTA es la complicación más frecuente de la PQRAD; ocurre en el 60% de los pacientes antes de que desarrollen insuficiencia renal y en el 100 % de los pacientes con IRCT. La edad media de aparición de HTA es a los 30 años y suele preceder en varios años a la insuficiencia renal contribuyendo a su progresión. La HTA es menos frecuente en pacientes con mutación en PKD2, y su diagnóstico más tardío [2].

La patogenia de la HTA en la PQRAD se soporta sobre la hipótesis de que la compresión del árbol vascular por los quistes causa isquemia y activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). También se ha visto que existen células que contienen renina en las arterias distorsionadas por los quistes, en el tejido conectivo que rodea los quistes y en las células epiteliales de los quistes [2].

Nefrolitiasis

La prevalencia de nefrolitiasis en pacientes con PQRAD es del 25%. Los cálculos se suelen componer en más de la mitad de los casos de ácido úrico, y los casos restantes de oxalato cálcico. El éstasis urinario, secundario a la anatomía renal distorsionada, y los factores metabólicos juegan un papel importante [26].

Dolor abdominal y en flanco

El dolor es el síntoma más frecuente (60%) en los pacientes con PQRAD. Suele ser continuo, consecuencia del efecto masa del riñón, de la distensión de la cápsula o la tracción del pedículo. Cuando el dolor es agudo, sugiere complicación como hemorragia, infección de quistes, nefrolitiasis, o tumor [27].

Insuficiencia renal

La progresión hacia la ERCT está influida por diferentes variables, que describimos a continuación:

- **Factores genéticos**

La mutación genética causal es el factor principal que determina la tasa de progresión [28]. Los pacientes con PKD2 desarrollan menos quistes y progresan más lentamente que aquellos con PKD1. La mediana de edad de inicio de la enfermedad renal crónica terminal (ERCT) es de 54 y 74 años para PKD1 y PKD2, respectivamente. Menos del 2% de los pacientes tienen deleciones que involucran tanto al gen PKD1 como al gen del complejo de esclerosis tuberosa, lo que resulta en una enfermedad renal quística más grave llamada síndrome del gen contiguo. Las mutaciones truncantes en PKD1 producen una enfermedad más grave que las mutaciones sin sentido [29]. Los pacientes con mutación en el extremo 3' de PKD1 tienen enfermedad renal más leve que los pacientes con mutación en el extremo 5'. Además, se ha visto que los pacientes con mutación en el extremo 3' de PKD2 tienen menos marcadores de progresión renal (HTA, hematuria) que los pacientes con mutación en el extremo 5'. Los pacientes con mutación en PKD2 tipo «splicing» tienen manifestaciones renales más leves que si presentan otro tipo de mutación [30, 31].

Puede existir variabilidad intrafamiliar que se explica por el mosaicismo somático, en el que la mutación PKD1 no se expresa en todas las células, o por genes modificadores que se heredan independientemente de la mutación PKD [30].

Los genes modificadores candidatos, incluyen el gen de la enzima convertidora de angiotensina I, el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, el gen endotelial de óxido nítrico sintasa y el gen DKK3 [31].

Los pacientes con mutaciones GANAB generalmente tienen enfermedad poliquística leve que rara vez progresa a ERCT y enfermedad hepática poliquística variable [12]. Los pacientes con mutaciones DNAJB11 tienen quistes renales bilaterales, generalmente sin agrandamiento renal, y pueden desarrollar ERCT a una edad avanzada (60 a 90 años) [32]. La enfermedad poliquística leve también se puede observar con mutaciones más comúnmente asociadas con enfermedad hepática poliquística autosómica dominante (PRKCSH, SEC63, LRP5, ALG8 y SEC61B) [32]. En aproximadamente el 8 por ciento de las familias con PQRAD leve, no se detecta mutación [1].

- **Tamaño renal**

La tasa de crecimiento renal es casi exponencial, única y variable entre los pacientes, y el crecimiento renal precede a la disminución del filtrado glomerular. El volumen renal total (VRT) ajustado en altura en concierto con la edad predice la disminución futura de la tasa de filtración glomerular (TFG). La clasificación de imágenes de Mayo es una herramienta simple que utiliza VRT ajustado a la altura y la edad para identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión independientemente de la función renal [8]. La mayoría de los pacientes con PQRAD (aproximadamente el 95 por ciento) tienen una enfermedad típica con compromiso quístico difuso (clase 1). Los pacientes con clase 1 se estratifican aún más en cinco subclases (A E) en función de las tasas de crecimiento (<1.5, 1.5 a <3, 3 a <4.5, 4.5 a <6, o ≥6 por ciento por año) estimado por paciente edad y un VRT ajustado a la altura inicial teórico. Un modelo que utiliza esta clasificación más la TFG estimada (TFGe) predice la disminución futura de TFG con una precisión razonable [33].

Actualmente este modelo se utiliza para identificar pacientes con enfermedad rápidamente progresiva que pueden beneficiarse de tratamiento con tolvaptan [33].

- **Hipertensión arterial**

Los pacientes con riñones más grandes tienden a desarrollar hipertensión de forma más precoz, incluso antes de la disminución del filtrado glomerular, y éste es un factor de riesgo de enfermedad progresiva [34].

- **Inicio temprano de los síntomas**

Los pacientes que presentan síntomas a una edad temprana son más propensos a desarrollar ERCT [35].

- **Sexo masculino**

El sexo masculino se asocia con progresión más rápida de PKD1 en la mayoría de los estudios [36].

- **Proteinuria**

Los pacientes que tienen proteinuria positiva tienen un mayor riesgo de progresión a ERCT. La proteinuria también se asocia con el tamaño renal, la hipertensión y el deterioro de la función renal [34].

- **Excreción urinaria elevada de sodio.**

Una mayor excreción urinaria de sodio se asocia con una disminución más rápida del filtrado glomerular [7].

Manifestaciones extrarrenales

Manifestaciones vasculares

La poliquistina 1 y 2 se expresan en la pared muscular de los vasos y en el endotelio, y las alteraciones en estas proteínas pueden alterar la integridad estructural de los vasos, dando lugar a las manifestaciones vasculares de la PQRAD. Las manifestaciones vasculares más importantes incluyen aneurismas arteriales intracraneales y, más raramente, dolicoestias, dilatación de la raíz aórtica, disección de la aorta torácica y arterias cervicocefálicas. El único signo predictivo de la presencia de aneurismas intracraneales en pacientes con PQRAD es la existencia de historia familiar de aneurismas intracraneales, o de hemorragia subaracnoidea. Los aneurismas ocurren en aproximadamente 5 a 20 por ciento de los pacientes con PQRAD. La ruptura de un aneurisma en la PQRAD ocurre con mayor frecuencia con aneurismas más grandes, generalmente antes de los 50 años y / o en pacientes con hipertensión mal controlada [37].

Manifestaciones cardíacas

En el 25-30% de los pacientes con PQRAD aparecen anomalías valvulares, como el prolapso de válvula mitral (25%) y la regurgitación aórtica; lesiones menos frecuentes incluyen regurgitación mitral y/o tricúspide. La PQRAD se asocia con una mayor incidencia de aneurismas coronarios y de una mayor masa ventricular izquierda, incluso en pacientes con PQRAD normotensos [37].

Manifestaciones digestivas

Los quistes hepáticos son la manifestación extrarrenal más frecuente. Su prevalencia aumenta con la edad, variando desde el 10% en menores de 30 años, a superior al 75% después de la sexta década. El desarrollo de quistes hepáticos comienza después del de los quistes renales. La gravedad de la enfermedad quística hepática es paralela a

la enfermedad quística renal. La prevalencia y el tamaño de los quistes hepáticos es mayor en las mujeres, sobre todo en aquellas que han tenido varios embarazos, han tomado anticonceptivos, o terapia hormonal sustitutiva. Los quistes hepáticos son generalmente asintomáticos, cuando se manifiestan clínicamente, se relacionan con el efecto masa, o complicaciones relacionadas con los quistes (hemorragia, infección, torsión o rotura). El hígado puede sufrir un agrandamiento masivo, manteniendo la función hepatocelular [38].

En los pacientes con PQRAD, en ocasiones se encuentran quistes en el páncreas (5%) o en el bazo. Los divertículos de colon y hernias abdominales tienen una mayor incidencia en pacientes con PQRAD [39].

Aparato reproductor

Se han detectado quistes en las vesículas seminales (39%) que pueden causar infertilidad masculina; sin embargo, la incidencia de quistes testiculares, prostáticos o epididimarios no está aumentada [40].

Eritropoyesis

Las células intersticiales adyacentes a las paredes de los quistes del túbulo proximal producen eritropoyetina mediada por áreas focales de isquemia [41].

1.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la PQRAD se establece mediante técnicas de imagen; sin embargo, el diagnóstico molecular puede utilizarse para confirmar o establecer el diagnóstico en algunos casos dudosos [42].

- **Diagnóstico por técnicas de imagen**

La mayoría de los riñones poliquisticos presentan agrandamiento bilateral y superficies irregulares que pueden palpase a la exploración. El diagnóstico puede confirmarse mediante diferentes pruebas radiológicas. La ecografía, es el método diagnóstico de elección, muestra el tamaño renal aumentado y detecta quistes de tamaño superior a 1-1.5 cm. de diámetro (Figura 1) [42].



Figura 1. Ecografía de paciente con Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (Fuente: archivo personal Dra. D^a. María Pilar Fraile Gómez, Médico Adjunto Especialista en Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España)

Para el diagnóstico ecográfico de PQRAD se pueden usar los criterios de Ravine [42], para pacientes con riesgo de mutación en PKD1, expresados en la siguiente tabla (Tabla 2):

Criterios diagnósticos ecográficos de Ravine para pacientes en riesgo de mutación			
Edad	Criterios diagnósticos	Sensibilidad	Especificidad
15-29 años	2 quistes (uni o bilaterales)	96%	100%
30-59 años	2 quistes en cada riñón	100%	100%
>60 años	4 o más quistes en cada riñón	100%	100%

Tabla 2. Criterios ecográficos de Ravine para pacientes en riesgo de mutación (Fuente [42]).

También se podrían usar los criterios de Pei, para pacientes con genotipo desconocido e historia familiar positiva, según los cuales deberían cumplirse alguno de los supuestos recogidos en la siguiente tabla (Tabla 3) [43].

Criterios de Pei para pacientes con PRAD con genotipo desconocido e historia familiar positiva			
Edad	Criterio diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad
15 a 39 años	Tres o más quistes renales (unilaterales o bilaterales)	81%	100%
40 a 59 años	Dos o más quistes en cada riñón	96%	98%

Tabla 3. Criterios diagnósticos de Pei o Ravine modificados (Fuente [43])

En aquellos casos en los que la ecografía no aporta un diagnóstico definitivo o como complemento a la misma, se emplea el TC o RMN, donde los criterios diagnósticos antes descritos no son de utilidad debido a la mayor sensibilidad de estas pruebas diagnósticas. La TC detecta quistes mayores de 0.5 cm de diámetro. La RM con imágenes en T2 permite detectar quistes de apenas 2-3 mm de diámetro [43].

• **Diagnóstico genético**

El estudio genético debe reservarse a sujetos jóvenes que requieren confirmar o descartar el diagnóstico, tales como familiares de pacientes candidatos a donante vivo con ecografía no concluyente. También a pacientes sin antecedentes familiares, debido a solapamiento fenotípico con otras enfermedades renales quísticas, o en pacientes con diagnóstico con imagen equívoco o atípico, y a pacientes que deseen consejo genético. Por último, también podría valorarse en aquellos casos en los que el tipo de mutación tiene valor pronóstico, o puede modificar la actitud terapéutica, como el inicio de algún tratamiento específico (Figura 2) [44].

Los test genéticos se pueden llevar a cabo usando análisis de ligamiento, screening de mutaciones basado en genes (llamado secuenciación de Sanger) o secuenciación de siguiente generación (next generation sequencing, con sus siglas NGS) [44].

- El **análisis de ligamiento** busca identificar la presencia de un segmento de cromosoma en los locus de PKD1 ó PKD2 que corresponda con la patología. Hay 15 marcadores microsatélites para PKD1 y 8 para PKD2. Es útil en casos familiares. Los resultados deben ser interpretados con cautela, ya que puede haber mutaciones de novo, mosaicismos y alelos hipomórficos [44]

- El **screening de mutación basado en un gen** es el método más usado para diagnóstico genético de PQRAD. Busca identificar la mutación exacta. La detección de la mutación no se consigue en más de un 65 a 75% de los casos. Las **NGS** se refieren a modernas tecnologías de secuenciación que pueden secuenciar millones de pequeños fragmentos de ADN en paralelo y usar análisis bioinformático para unir estos fragmentos. Presentan una sensibilidad del 99.2% y una especificidad del 99.9%, con reducción de costes y tiempo de un 70% con respecto al screening de mutación basado en un gen [44].

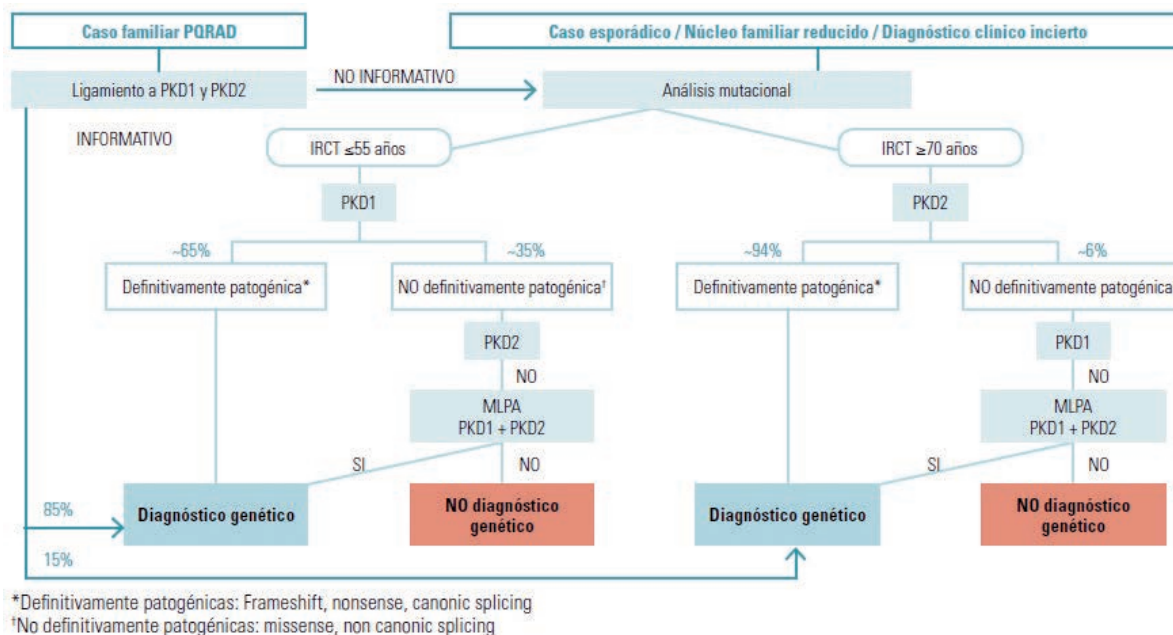


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de Poliquistosis Renal Autosómica Dominante propuesto por Ars et al (Fuente [45]).

1.7. PRONÓSTICO

La PQRAD es una enfermedad sistémica con manifestaciones renales y extrarrenales. De las manifestaciones extrarrenales, sólo la poliquistosis hepática aumenta la mortalidad de los pacientes con PQRAD. Antes de 1975, la causa más frecuente de muerte era la infección (30%), uremia (28%) y enfermedad cardiovascular (21%). Con el desarrollo de la diálisis, la principal causa de mortalidad pasó a ser la cardiovascular (34%) seguido de las infecciones (20.4%). Los pacientes con PQRAD que precisan tratamiento renal sustitutivo tienen una mortalidad inferior a la del resto de los pacientes con IRCT de otra etiología [27].

1.8. TRATAMIENTO

- **Actividad física y estilo de vida**

Los pacientes con PQRAD no deberían practicar ejercicio vigoroso que produzca traumatismos repetidos en el abdomen. En lo que respecta a la restricción de proteínas, no ha habido ningún estudio hasta el momento capaz de demostrar el beneficio de esta medida [27].

- **Aumento de ingesta hídrica diaria**

Tiene sentido fisiopatológico en cuanto a que se aumentaría el flujo urinario, y se inhibiría la actividad de la vasopresina. También puede ser beneficioso para evitar cálculos renales. Sin embargo, de nuevo, los estudios no han conseguido demostrar categóricamente los beneficios de esta medida [21].

- **Restricción de cafeína**

Se ha hipotetizado sobre esto, sin embargo algunos estudios han mostrado que en los bebedores de café no hay diferencias en cuanto a tamaño renal ni a función renal [27].

- **Restricción de sodio en la dieta**

El análisis post hoc del estudio HALT-PKD mostró que la restricción de sodio es beneficiosa en el manejo de los pacientes con PQRAD, reduciendo la ingesta de sodio a 5 gramos al día u 87 mmol de sodio al día [46].

- **Dolor**

El tratamiento médico del dolor incluye agentes no opioides, antidepresivos tricíclicos, analgésicos narcóticos o bloqueo del nervio esplénico. Cuando las medidas conservadoras fallan, debe recurrirse a medidas terapéuticas intervencionistas [27].

- **Hematuria y hemorragia intrarrenal**

Los episodios de hematuria limitados suelen responder al tratamiento conservador con reposo, analgésicos e hidratación para prevenir los procesos obstructivos [27]. Cuando la hematuria provoque hematoma subcapsular o retroperitoneal está indicada la hospitalización, transfusiones y el empleo de otros fármacos. La embolización arterial se puede utilizar con éxito, para controlar la hemorragia recurrente, y podría ser una opción en pacientes con pérdidas sanguíneas renales graves, en quienes la diálisis es inminente o ya es una realidad. No debe emplearse en riñones con infección establecida [27].

- **Infección renal**

La PQRAD supone un problema en cuanto a la elección de la antibioticoterapia. Se sugieren fármacos parenterales liposolubles, como el ciprofloxacino, el cloranfenicol, la eritromicina, las tetraciclinas y el trimetoprim cuando las cefalosporinas, los derivados de la penicilina y los aminoglucósidos no consigan erradicar la infección. Si la fiebre persiste después de 1-2 semanas de tratamiento antibiótico adecuado debe considerarse la posibilidad de drenaje quirúrgico o percutáneo, el cual es difícil de llevar a cabo por la dificultad de saber cuál es el quiste infectado; además, se debe considerar la posibilidad diagnóstica de absceso perinefrítico o proceso obstructivo. La nefrectomía debe ser la última opción terapéutica, salvo en pacientes que vayan a recibir un trasplante renal, con el fin de minimizar el riesgo de infecciones postrasplante en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor [27].

- **Hipertensión arterial**

La HTA es la única variable potencialmente tratable en los pacientes con PQRAD. Se cree que, debido al papel del SRAA en la patogenia de la HTA en esta enfermedad, los IECA y los ARA II son superiores a otros antihipertensivos.

Un control riguroso de la PA, definido como PA de 95/60 a 110/75 mmHg, se relacionó significativamente con menor incremento del VRT anual, comparado con control estándar de la PA, definido como 120/70 a 130/80 mmHg. El análisis post hoc del estudio HALT-PKD demostró este mismo resultado, unido a un beneficio más fuerte en la reducción del declive del filtrado glomerular estimado. Además, el control estricto de la PA reduce significativamente la masa del ventrículo izquierdo, la proteinuria y las resistencias vasculares renales[46].

- **Aneurismas arteriales**

Se recomienda tratamiento: si los aneurismas intracraneales (AIC) ≥ 12 mm de diámetro, AIC sintomático, AIC que se modifica y aumenta [45].

Se puede valorar tratamiento [45]:

- AIC 7-12 mm de diámetro que cumplan alguna de las siguientes características:
 - Paciente joven
 - Localización de alto riesgo (circulación posterior o arteria comunicante posterior)
 - Aneurisma sacular
 - Historia familiar de hemorragia subaracnoidea
- AIC <7 mm de diámetro en pacientes jóvenes que cumplan alguna de las siguientes características:
 - Localización de alto riesgo (circulación posterior o arteria comunicante posterior)
 - Aneurisma sacular
 - Historia familiar de hemorragia subaracnoidea

- **Disección de aorta**

En los pacientes con PQRAD en los que se objetiva mediante ecocardiograma dilatación de la raíz aórtica, es preciso un estricto control de la tensión arterial y seguimiento anual. El reemplazamiento de la aorta estaría indicado cuando el diámetro de la raíz aórtica alcance 55-60 mm [27].

- **Nefrolitiasis**

El tratamiento de la litiasis urinaria no difiere del de los pacientes sin PQRAD [27].

- **Manifestaciones digestivas**

La mayoría de los pacientes con enfermedad hepática quística no tienen síntomas y no requieren tratamiento. El tratamiento de la enfermedad sintomática incluye evitar los estrógenos y los compuestos que promueven la acumulación de cAMP (cafeína) y emplear bloqueantes de la bomba de protones (cimetidina, ranitidina) o análogos de la somatostatina (octreótido) para los pacientes sintomáticos. En pacientes con síntomas de gravedad puede requerirse aspiración percutánea y esclerosis, fenestración laparoscópica, resección hepática combinada con fenestración de quistes, o trasplante hepático [45].

- **Insuficiencia renal**

Las medidas terapéuticas encaminadas a entretener la progresión de la insuficiencia renal incluyen el control de la tensión arterial, tratamiento de la hiperlipemia, control de la acidosis, y prevención de la hiperfosforemia [45].

Los pacientes con PQRAD en tratamiento renal sustitutivo tienen mayor supervivencia que los pacientes con ERCT de otra etiología, debido a la baja incidencia de enfermedad coronaria. Estos pacientes suelen tener un hematocrito más alto. La diálisis peritoneal está limitada por el espacio intraperitoneal reducido y por un aumento de los episodios de peritonitis secundarios a las infecciones quísticas o complicaciones derivadas de la enfermedad diverticular. Sin embargo, ambas son modalidades válidas como terapia renal sustitutiva en los pacientes con ERCT secundaria a poliquistosis renal [45].

El trasplante renal es el tratamiento de elección en los pacientes con PQRAD. Como preparación del receptor para el trasplante renal, en pacientes con PQRAD a veces se hace necesario la nefrectomía bilateral, para lograr espacio abdominal suficiente o ante infecciones de repetición, episodios de macrohematuria recurrentes, neoplasia renal, nefrolitiasis, o tamaño renal extremadamente grande. En los pacientes con PQRAD que reciben un injerto renal existen complicaciones más frecuentes que en la población trasplantada general: eritrocitosis post-trasplante, aneurismas sintomáticos, infecciones del tracto urinario, diverticulitis o trastornos gastrointestinales [45].

Nuevos tratamientos

Algunas de las terapias propuestas para el tratamiento de la PQRAD son los siguientes [47]:

- Inhibidores de mTOR: everolimus, sirolimus. Se ha demostrado un impacto positivo en el VRT, pero no en la evolución del filtrado glomerular estimado.
- Control estricto de la presión arterial.
- Análogos de la somatostatina: ocreotido, lanreotido. La somatostatina se une a sus receptores inhibiendo la secreción de fluido y la proliferación celular. Ha conseguido demostrar un retraso en el crecimiento del VRT, pero no ha conseguido enlentecer o mejorar el ritmo de caída del filtrado glomerular estimado en un seguimiento de 3 años.
- Activador de proteína quinasa activada por AMP: metformina.
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: pravastatina. El tratamiento con pravastatina ha mostrado a lo largo de 3 años enlentecer el crecimiento del VRT ajustado a la altura. Sin embargo, análisis secundarios del estudio HALT-PKD detectaron que no había beneficio en la terapia con estatinas en pacientes con PQRAD, ya que no demostraron impacto en el VRT o en el declive del filtrado glomerular estimado.
- Inhibidores de la tirosin quinasa: bosutinib, teasetatinib.
- Inhibidores de la glucosilceramida sintetasa: venglustat.
- Ingesta abundante de agua.
- Vitamina B3 (niacinamida).
- Limitada ingesta de proteínas.
- Antagonistas de los receptores de V2: tolvaptan.

Mención especial merece hablar de los **antagonistas de los receptores V2** situados en el túbulo distal y colector y, concretamente, el tolvaptan (OPC-41061) y OPC-31260, podrían representar una alternativa eficaz de tratamiento. En diversos modelos animales se ha visto que en la enfermedad quística renal existe una acumulación de AMPc a nivel intracelular, junto con una alteración en la capacidad

de concentración, que podría condicionar un aumento de la vasopresina. La unión de la vasopresina al receptor V2, activa la adenilciclasa aumentando la concentración intracelular de AMPc. Junto a niveles elevados de vasopresina circulante y AMPc, se ha observado un incremento de la expresión renal de receptores V2, así como del RNAm de acuaporinas 2. Por lo tanto, el bloqueo de los transportadores que promueven la entrada de líquido a los quistes (antagonistas del receptor de vasopresina V2) enlentece su crecimiento a través de la disminución de los niveles renales de AMPc. Estos medicamentos no tienen efecto sobre los quistes hepáticos [47].

Con estos resultados, las agencias estatales de medicamentos han ido aprobando a lo largo del mundo el uso de Tolvaptan (Jinarc®) como tratamiento para pacientes con PQRAD y criterios de rápida progresión que se beneficiarían de recibir Tolvaptan para enlentecer el crecimiento de quistes y la progresión de la enfermedad, y se han elaborado diversas guías de actuación para seleccionar a estos pacientes (Figura 3) [48].

Uno de los grupos de pacientes susceptibles a recibir tratamiento con tolvaptan, son aquellos que cumplen criterios clínicos de estadije PRO-PKD que es un sistema de puntuación de 0 a 9 para estratificar el riesgo de progresión. Se tiene en cuenta [49]:

1. Ser varón (1 punto).
2. HTA antes de los 35 años (2 puntos)
3. Primer evento urológico antes de los 35 años (2 puntos).
4. Mutación en gen PKD2 (0 puntos).
5. Mutación no truncante en PKD1 (2 puntos).
6. Mutación truncante en PKD1 (4 puntos).

En base a estos puntos, se estratifican en 3 niveles: bajo riesgo de progresión a ERCT (0-3 puntos), riesgo medio (4-6 puntos) y alto riesgo (7-9 puntos).

Con respecto a las precauciones que se deben tomar a la hora de indicar tolvaptan, y las contraindicaciones que presenta, la ERA-EDTA hace especial hincapié en la potencial hepatotoxicidad del fármaco (Figura 4) [48].

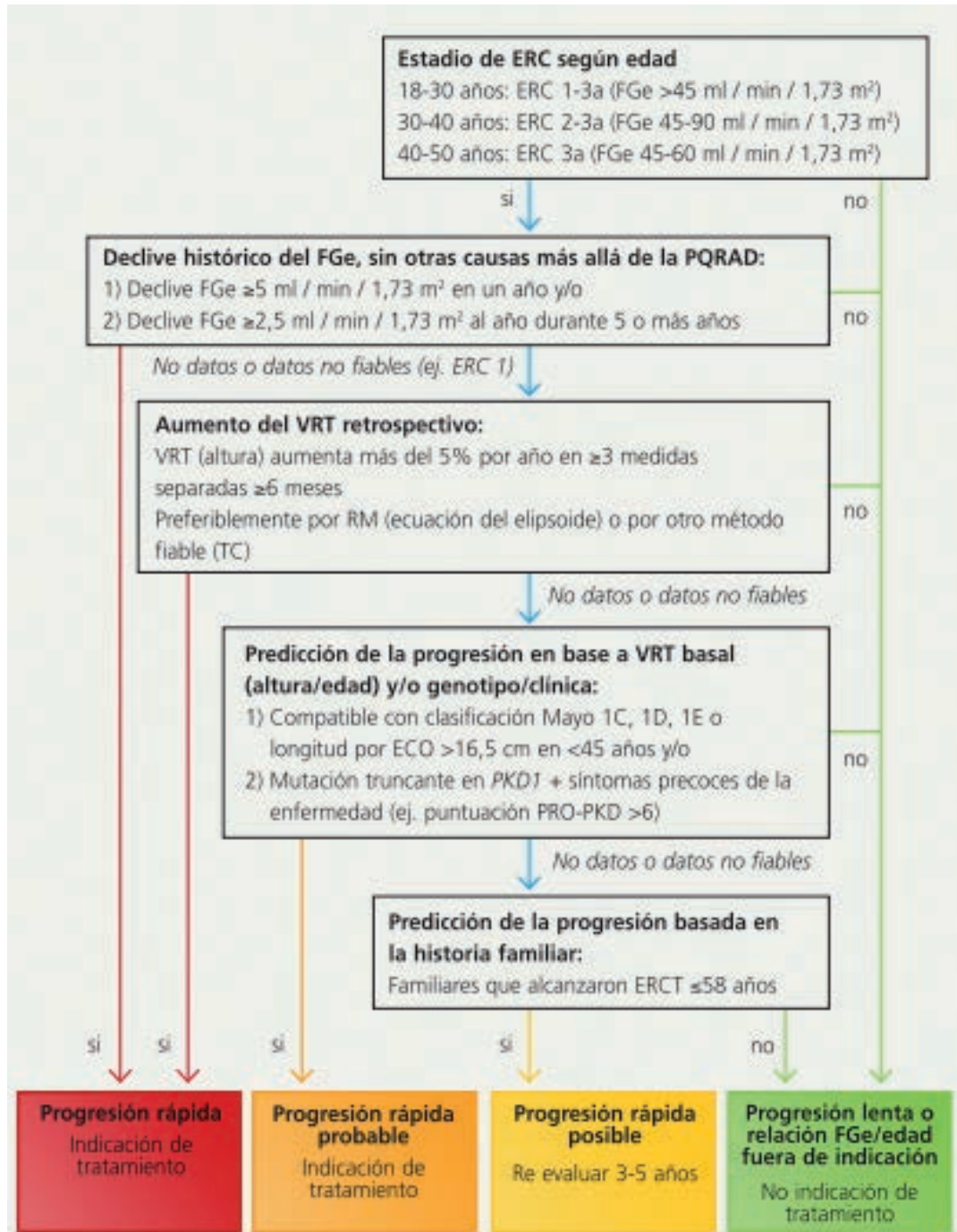


Figura 3. Progresión pacientes con Enfermedad Renal Crónica. Fuente: Extraída de Recomendaciones de la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Nefrología (SCALN) para el tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD).

Otras contraindicaciones, advertencias especiales y precauciones para el uso del tolvaptan en pacientes con PQRAD recogidas de la ficha

técnica de la EMA, y posteriormente adaptadas por el documento de consenso de la SCALN, se especifican a continuación:

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Elevación de las enzimas hepáticas y/o signos o síntomas de lesión hepática antes de iniciar el tratamiento que cumplan los requisitos para la suspensión permanente de tolvaptán (ver apartado precauciones a continuación).
- Depleción de volumen.
- Hipernatremia.
- Pacientes sin percepción de sed o sin acceso al agua.
- Embarazo.
- Lactancia.

Precauciones:

Hepatotoxicidad idiosincrática: El tolvaptán, en pacientes con PQRAD, se ha asociado con elevaciones idiosincrásicas de ALT y AST con casos poco frecuentes de elevaciones concomitantes en bilirubina total¹. A pesar de que en todos los casos fueron reversibles al suspender el fármaco, existe la posibilidad de daño hepático significativo. Se recomienda suspender el tolvaptán si:

- ALT or AST >8- veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN)
- ALT or AST >5- veces por encima del LSN durante más de dos semanas
- ALT or AST >3- veces por encima del LSN y la bilirubina más de 2 veces el LSN
- ALT or AST >3- veces por encima del LSN y signos de daño hepático persistente

Acceso al agua: El tolvaptán induce acuaresis y puede causar reacciones adversas relacionadas con la pérdida de agua, tales como sed, poliuria, nicturia, polaquiuria y por lo tanto, los pacientes deben tener acceso al agua (u otros líquidos acuosos) y ser capaces de beber cantidades suficientes de estos fluidos para evitar la deshidratación.

Se debe tener especial cuidado en pacientes con enfermedades que alteran la ingesta adecuada de líquidos o que presentan un mayor riesgo de pérdida de agua por ejemplo, en caso de vómitos o diarrea. Estos pacientes deben interrumpir o reducir la dosis de tolvaptán y aumentar la ingesta de líquidos.

Problemas en la eliminación de orina: Los pacientes con síndrome prostático o cualquier alteración que dificulte la eliminación de orina no deberían tomar tolvaptán.

Alteraciones hidroelectrolíticas: El efecto acuarético de tolvaptán puede causar deshidratación e hipernatremia. Por lo tanto, la creatinina sérica y los electrolitos tienen que ser evaluados antes y después de comenzar el tolvaptán para detectar signos de deshidratación.

Anafilaxis: La reacción anafiláctica al tolvaptán es muy rara pero si aparece debe suspenderse y tratarse.

Diabetes mellitus: Se ha sugerido que el tolvaptán podría causar hiperglicemia. Debe prestarse especial atención a los pacientes diabéticos con PQRAD tratados con tolvaptán.

Hiperuricemia: La disminución del aclaramiento de ácido úrico es un efecto conocido del tolvaptán. Los pacientes tratados con tolvaptán presentaron más episodios de gota (2,9%) que los pacientes que recibieron placebo (1,4%).

Figura 4. Contraindicaciones, advertencias especiales y precauciones para el uso del tolvaptán. Fuente: Extraída de Recomendaciones de la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Nefrología (SCALN) para el tratamiento de la Poliquistosis Renal Autosómica Dominante (PQRAD).

2. POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSÓMICA RECESIVA

La poliquistosis renal autosómica recesiva (PQRAR) es una entidad rara, debida a un trastorno del desarrollo embrionario en la ramificación del sistema tubular del riñón y de los conductos biliares del hígado. Se considera la enfermedad quística renal más frecuente en la edad pediátrica. Su incidencia es de 1/20.000 nacidos vivos [50]. El defecto genético se ha localizado en el cromosoma 6, en el gen PKHD1 que codifica una proteína compuesta por 4704 aminoácidos, llamada fibrocistina/ poliductina, localizada en los cilios apicales de las células del túbulo colector, de forma que un defecto en la fibroquistina altera el funcionamiento normal de los cilios [51].

Existen tres formas de PQRAR: perinatal, neonatal y juvenil [52, 53].

La forma perinatal se caracteriza por el antecedente de oligohidramnios, fibrosis hepática mínima y, riñones aumentados de tamaño que, a su vez, causan hipoplasia pulmonar e insuficiencia renal. Evoluciona a la muerte del paciente debido a hipoplasia pulmonar, atelectasia e insuficiencia pulmonar [52, 53].

La forma neonatal se presenta como insuficiencia renal, aunque no conduce a la muerte en este periodo, e HTA; la afectación hepática es escasa. Un subconjunto de pacientes tendrá características clínicas del síndrome de Potter (hipoplasia pulmonar, deformidades de las extremidades posicionales y características faciales características asociadas con oligohidramnios) [52, 53].

La forma juvenil cursa con síntomas y signos secundarios a la fibrosis hepática y a la hipertensión portal. En esta forma, puede también existir insuficiencia renal. Los niños que sobreviven más de un mes tienen una probabilidad de más del 78 % de vivir más de 15 años [52, 53].

El diagnóstico se establece mediante técnicas de imagen, sobre todo la ecografía, que permite el diagnóstico prenatal, mostrando riñones ecogénicos grandes con pobre diferenciación corticomédular, así como hallazgos de la enfermedad hepática coexistente. En situaciones especiales está indicada la biopsia renal y/o hepática [54], [55]. En algunos casos, cuando el diagnóstico

sigue siendo incierto, las pruebas genéticas moleculares pueden ayudar a establecer el diagnóstico [52, 53].

El diagnóstico diferencial durante la infancia entre la PQRAD y PQRAR es muy difícil, así la presencia de quistes aislados, sobre todo en el feto, sugiere PQRAD. La forma más sencilla de distinguir estas dos nefropatías quísticas es realizar una ecografía a los padres, y si ninguno muestra lesiones quísticas se tratará de una PQRAR. Sólo el estudio genético molecular es definitivo a este respecto [52, 53].

El tratamiento se fundamenta en el control estricto de la HTA, el tratamiento de las complicaciones metabólicas de la IRC y, eventualmente, diálisis y trasplante renal e incluso trasplante hepático en los casos de fibrosis hepática asociada, así como terapia de apoyo que incluye el tratamiento de la dificultad respiratoria en los recién nacidos afectados. [56, 57].

El pronóstico de la PQRAR depende del grado de afectación renal y hepática, que a menudo se refleja en la edad de presentación. La tasa de mortalidad (30%) es mayor en el caso de recién nacidos que presentan la enfermedad con afectación renal grave e hipoplasia pulmonar [56, 57].

3. SÍNDROME DE ALPORT

3.1. DEFINICIÓN

El síndrome de Alport es una enfermedad glomerular hereditaria que afecta a las membranas basales. Se produce por mutaciones en los genes que codifican la síntesis de una de las proteínas estructurales, el colágeno tipo IV (COL4A3, COL4A4 y COL4A5), principal componente de la membrana basal glomerular. Presenta tres patrones de herencia mendelianos. La presentación clínica es muy variable: desde pacientes asintomáticos o con microhematuria, a hipoacusia neurosensorial bilateral, afectación ocular, proteinuria y enfermedad renal crónica terminal [58].

3.2. EPIDEMIOLOGÍA

El síndrome de Alport (SA) es la segunda enfermedad renal hereditaria más frecuente después de la poliquistosis renal autosómica dominante.

Presenta una prevalencia estimada de 1 caso por cada 5.000-10000 nacimientos, y es responsable de enfermedad renal crónica terminal (ERCT) en el 3% de los niños y 0.2% de los adultos [59].

3.3. GENÉTICA

El síndrome de Alport es una enfermedad genéticamente heterogénea que resulta de mutaciones en los genes que codifican las cadenas α_3 , α_4 y α_5 del colágeno tipo IV. Las moléculas de colágeno tipo IV se componen de tres cadenas α que forman una estructura en triple hélice, con un dominio no colágeno 7S en extremo N-terminal, un dominio colágeno (350 nm) en el medio de la molécula y un dominio no colágeno (NCI) en el extremo C-terminal. Comprende un total de seis cadenas isométricas denominadas de α_1 a α_6 (IV) y son codificadas por los siguientes genes: COL4A1 (α_1) y COL4A2 (α_2) en el cromosoma 13 (13q34), COL4A3 (α_3) y COL4A4 (α_4) en el cromosoma 2 (2q35-37) y el COL4A5 y COL4A6 en el cromosoma X. Las seis cadenas alfa del colágeno tipo IV forman tres protómeros helicoidales triples: $\alpha_1\alpha_1\alpha_2$, $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$ y $\alpha_5\alpha_5\alpha_6$. Estos protómeros se organizan en redes de colágeno mediante conexiones de extremo a extremo a través de interacciones C-terminal y N-terminal. Estas cadenas α de colágeno tipo IV normalmente se encuentran en varias membranas basales del riñón, la cóclea y el ojo. Las anomalías en estas cadenas resultan en membranas basales defectuosas en estos sitios, lo que lleva a las características clínicas de este trastorno [59].

La transmisión del síndrome de Alport puede ser ligada al cromosoma X, autosómica recesiva o autosómica dominante (Figura 5) [59].

- El síndrome de Alport ligado al cromosoma X (SALX) representa la mayoría de los pacientes afectados (85%) y surge de mutaciones en el gen COL4A5 en el cromosoma X. Las mutaciones identificadas incluyen deleciones, inserciones, sustituciones y duplicaciones. Respecto al modo de transmisión, de padre (afecto) a hijo no es posible, dado que se transmite el cromosoma Y; en cambio todas sus hijas serán portadoras. En cuanto a una mujer portadora, sus hijos tienen un 50% de posibilidades de padecer la enfermedad y el 50% de las mujeres de ser portadoras [59].

Las mujeres presentan una gran variabilidad en la clínica, desde síntomas leves (hematuria) hasta formas más graves con evolución a insuficiencia renal crónica, debido a un fenómeno denominado «lionización». Durante el desarrollo embrionario, uno de los dos cromosomas X de cada célula es inactivado permanentemente y al azar, sobre todo mediante procesos de metilación del ADN. El patrón de inactivación en cada célula progenitora se transmite con una alta estabilidad a sus células descendientes. Por tanto, es de esperar una tasa de 1:1 entre las células que expresen el cromosoma X normal y las que expresen el cromosoma X que lleva la copia del gen COL4A5 mutada. Las mujeres portadoras de SALX con una clínica grave serán las que hayan sufrido una inactivación preferencial del cromosoma X normal en sus células embrionarias y, por tanto, expresen en mayor proporción el cromosoma X con el gen COL4A5 mutado. De la misma manera, habrá mujeres portadoras que sean completamente asintomáticas por haber tenido una inactivación preferencial del cromosoma X que lleva la mutación. Las mujeres con síndrome de Alport ligado al cromosoma X son heterocigotas para las mutaciones que causan enfermedades [59].

- La variante autosómica recesiva representa aproximadamente el 15 por ciento de los pacientes con síndrome de Alport y surge de defectos genéticos en los genes COL4A3 o COL4A4, en el cromosoma 2 (2q35-37); los cuales codifican la cadena α_3 y α_4 , respectivamente. A diferencia del SALX, tanto las mujeres como los varones pueden presentar la misma gravedad en los síntomas [59].

- La enfermedad autosómica dominante surge de mutaciones heterocigotas en los genes COL4A3 o COL4A4. Se pensó que menos del cinco por ciento de los pacientes con síndrome de Alport tenían la variante autosómica dominante. Sin embargo, los estudios que utilizan la secuenciación han informado que aproximadamente del 20 al 30 % de los pacientes con síndrome de Alport tienen una enfermedad autosómica dominante. Respecto a la clínica, la IRCT aparece en etapas más tardías. Clásicamente, se catalogaba como herencia autosómica dominante dentro del SA. Actualmente se engloba dentro de la «nefropatía del colágeno tipo IV». Se desconoce el

motivo por el cual unas mutaciones conllevan al desarrollo de SA, mientras otras originadas en los mismos genes dan lugar a HFB (hematuria familiar benigna) [60].

Algunas familias exhiben herencia digénica debido a la transmisión de mutaciones en dos de los tres genes (COL4A3, COL4A4, COL4A5) [60].

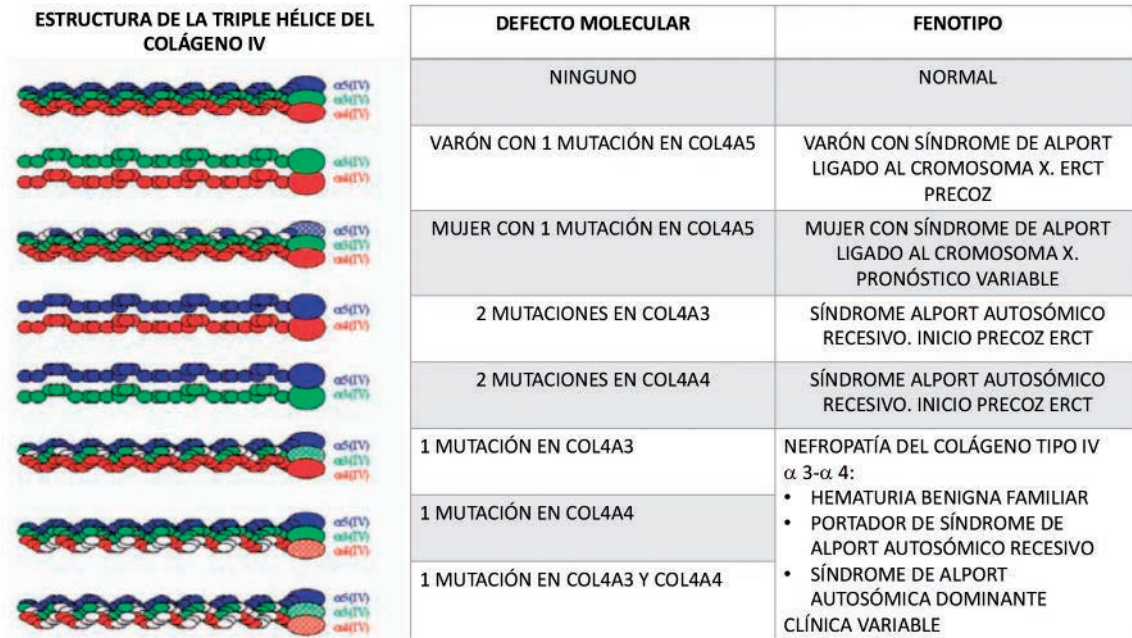


Figura 5. Defecto molecular y correlación genotipo-fenotipo de los diferentes tipos de Síndrome de Alport. (Fuente [61]).

3.4. PATOGENIA

En el riñón adulto, el colágeno IV forma heterotrímeros a partir de las seis posibles cadenas α. Las cadenas compuestas por α1, α1 y α2 se distribuyen en todas las membranas basales renales. Las cadenas de colágeno IV compuestas

por α3, α4 y α5 están presentes en la membrana basal glomerular (MBG) madura y en alguna membrana basal distal delgada. Las cadenas de α5, α5 y α6 se distribuyen en la cápsula de Bowman y en la membrana basal del túbulo colector, así como en la membrana basal epidérmica (Tabla 4) [62].

	RIÑÓN NORMAL			SA LIGADO AL CROMOSOMA X			SAAR		
	α1	α3	α5	α1	α3	α5	α1	α3	α5
Glomérulo	+	+	+	+	-	-	+	-	+
Cápsula de Bowman	+	+/-	+	+	-	-	+	-	+
Membrana basal tubular	+	+	+	+	-	-	+	-	+
Piel						-			+

Tabla 4. Distribución de cadenas α en el glomérulo, cápsula de Bowman, membrana basal tubular y piel de los pacientes sanos, con síndrome de Alport ligado al cromosoma X y síndrome de Alport autosómico recesivo. (Fuente: modificado de [63]).

En los varones con SA ligado al cromosoma X se preservan las subunidades $\alpha 1$ y $\alpha 2$ pero existe pérdida de inmunorreactividad para las subunidades $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ de la MBG, además hay pérdida de la tinción $\alpha 5$ de la cápsula de Bowman, en las membranas basales tubulares distales y en la piel. Las mujeres tienen pérdida segmentaria de $\alpha 5$ en las membranas basales glomerulares y epidérmicas debido a la inactivación aleatoria del cromosoma X mutado en los podocitos y los queratinocitos basales. Por lo tanto, la ausencia de tinción $\alpha 5$ en las biopsias cutáneas es altamente específica para el diagnóstico de síndrome de Alport ligado al X [64].

Los pacientes con formas autosómicas recesivas de la enfermedad de Alport carecen típicamente de las subunidades $\alpha 3$, $\alpha 4$ y $\alpha 5$ en la MBG, pero conservan la inmunorreactividad $\alpha 5$ en la cápsula de Bowman, los conductos colectores y la piel (donde $\alpha 5$ forma un heterotrímero con $\alpha 6$) [64].

Las mutaciones más comunes en estos genes son mutaciones de sentido erróneo (*missense*), en que una glicina del dominio colágeno es sustituida por otro aminoácido. Al ser la glicina el aminoácido más pequeño que existe, se cree que es el único que cabe en los pliegues dentro de la estructura de triple hélice que forman las proteínas del colágeno tipo IV. Una mutación en cualquiera de las tres cadenas $\alpha 3$ (IV), $\alpha 4$ (IV) o $\alpha 5$ (IV) puede provocar la coausencia de las otras dos cadenas en la membrana basal glomerular (MBG), por lo que los pacientes con SA tienen una sobreexpresión de las cadenas $\alpha 1$ (IV) y $\alpha 2$ (IV) (distribución que recuerda a la fetal), debido a que estas cadenas van ocupando progresivamente la MBG (fenómeno denominado *isotype switching*). Se cree que este hecho confiere a la MBG una mayor susceptibilidad al ataque proteolítico por parte de colagenasas y catepsinas, por lo que, en un principio, el riñón de un paciente con SA es normal, pero se va deteriorando progresivamente [64].

3.5. CLÍNICA

Manifestaciones renales

La manifestación renal inicial es la **hematuria microscópica** asintomática persistente presente en la primera infancia en los individuos afectados. La **hematuria macroscópica** puede ser el

hallazgo inicial que se exacerba por infecciones respiratorias o ejercicio; los episodios recurrentes no son infrecuentes y en muchas ocasiones son el hallazgo inicial de la enfermedad. Puede haber dolor en los flancos o molestias abdominales que acompañan a estos episodios. Es poco probable que niños sin hematuria a los 10 años tengan el síndrome de Alport [65, 66].

En la primera infancia, la creatinina sérica y la presión arterial son normales. Con el tiempo, se desarrollan **proteinuria, hipertensión e insuficiencia renal** progresiva. La proteinuria se suele ir desarrollando en todos los varones afectados con herencia ligada al cromosoma X y en varones y mujeres con herencia autosómica recesiva. Generalmente es leve al principio, aumenta con la edad y puede evolucionar a síndrome nefrótico y enfermedad renal crónica terminal. La HTA es la manifestación tardía de la enfermedad [65, 66].

La **ERCT** generalmente ocurre entre los 16 y 35 años en pacientes con SAAR Y SALX. En mujeres portadoras (herencia ligada al cromosoma X), la progresión a insuficiencia renal crónica es excepcional, y en los varones con SALX la tasa de progresión a ERCT se puede determinar por el tipo de mutación genética. En cambio, en mujeres, dado el fenómeno de inactivación del cromosoma X, no se puede predecir con tanta facilidad [65, 66].

En algunas familias, el curso es más indolente con retraso de la ERCT hasta los 45- 60 años, especialmente en aquellos con SAAD. Finalmente, en los varones la tasa de progresión a insuficiencia renal crónica se puede determinar por el tipo de mutación genética (gen COL4A5) [65, 66].

La presencia de proteinuria, episodios de hematuria macroscópica recurrentes en la infancia, el engrosamiento difuso de la membrana basal glomerular (MBG) y el lenticono anterior son factores de mal pronóstico y se asocian a daño renal más severo y desarrollo de ERCT en etapas más tempranas [65, 66].

Manifestaciones extrarrenales

Auditivas

La sordera neurosensorial bilateral de alta frecuencia ocurre en el 30% al 50% de los pacientes, en alrededor del 80% de los varones y el 25-30% de las mujeres. El lugar de la lesión auditiva se encuentra en la cóclea. La hipoacusia

neurosensorial no es congénita, suele aparecer al final de la infancia o principio de la adolescencia. El diagnóstico se realiza con audiometría y la afectación es bilateral para sonidos agudos (frecuencia 4000-8000 Hz). Progresiva con el tiempo a frecuencias en el rango del habla conversacional. La deficiencia auditiva se acompaña siempre de compromiso renal. La gravedad de la pérdida auditiva es variable y no existe relación entre la gravedad de la pérdida auditiva y la enfermedad renal. También se han descrito familias con nefritis hereditaria, pero sin pérdida auditiva neurosensorial. Suele ser más frecuente en la adolescencia en los pacientes con SALX y SAAR [67].

Oculares

Las anomalías oculares ocurren en el 15-30% de los pacientes y pueden afectar al cristalino, la retina y la córnea. Tienen lugar casi exclusivamente en formas de SA juvenil, aunque existen algunas excepciones. Las lesiones oculares parecen exclusivas de familias que también presenten sordera neurosensorial y se correlacionan con la presencia de mutaciones truncantes [68, 69].

- **Cristalino:** el lenticono anterior es una protuberancia cónica regular en la cara anterior de la lente debido al adelgazamiento de la cápsula de la lente. Ocurre en el 13% de los casos y es patognomónico de la enfermedad. Aparece durante la segunda década de la vida, no produce pérdida de la visión y no requiere seguimiento. Si se complica con la presencia de cataratas subcapsulares, sí puede conducir a la pérdida de agudeza visual [68, 69].

- **Retina:** los cambios en la retina aparecen en el 15-30% y suelen ser asintomáticos y, cuando hay lenticono anterior, siempre están presentes. Los cambios consisten en cambios en la pigmentación perimacular (30.7%), flecos retinianos. Algunos pacientes han desarrollado agujeros maculares con problemas de visión [68, 69].

- **Córnea:** los cambios corneales en pacientes con síndrome de Alport son inespecíficos y pueden incluir queratocono, miopía, distrofia polimorfa posterior, y erosión corneal recurrente, que puede causar dolor ocular intenso junto a fotofobia [68, 69].

Leiomiomatosis

Los leiomiomas son tumores benignos caracterizados por un crecimiento excesivo del

músculo liso visceral dentro de las vías respiratorias, gastrointestinales y reproductivas femeninas. Su prevalencia es del 2-5 % en los pacientes con SALX que tienen microdeleción cromosómica en los extremos 5' de COL4A5, que se extienden al gen COL4A6 adyacente [70].

Alteraciones vasculares

La enfermedad aórtica, incluyendo disecciones, aneurismas torácicos y abdominales, dilatación e insuficiencia aórtica, puede ser una característica inusual en algunos pacientes, generalmente varones jóvenes. También se han descrito aneurismas intracraneales [71].

3.6. DIAGNÓSTICO

En el caso que existan antecedentes familiares, para que un paciente sea diagnosticado definitivamente de SA debe cumplir, al menos, dos de los siguientes criterios diagnósticos y al menos cuatro si no existen dichos antecedentes [72].

1. Historia familiar de nefropatía o hematuria idiopática en un familiar de primer grado del paciente índice o en un familiar hombre emparentado con él a través de cualquier número de generaciones de mujeres [72].

2. Hematuria persistente sin la evidencia de cualquier otra posibilidad de nefropatía hereditaria, como la enfermedad de la membrana basal delgada, la poliquistosis renal o la nefropatía por IgA [72].

3. Hipoacusia bilateral neurosensorial en el rango de 2.000-8.000 Hz. La hipoacusia se desarrolla gradualmente, no está presente en la infancia temprana y suele presentarse antes de los 30 años [72].

4. Una mutación en COL4A n ($n = 3, 4$ o 5) [72].

5. Evidencia inmunohistoquímica de ausencia parcial o total del epítipo de Alport en la MBG, en la membrana basal epidérmica (MBE), o en ambas [72].

6. Anomalías ultraestructurales repartidas por toda la MBG, en particular, engrosamiento, adelgazamiento y lamelación [72].

7. Lesiones oculares entre las que se incluyan: lenticono anterior, catarata subcapsular posterior, distrofia polimórfica posterior y flecos retinianos [72].

8. Progresión gradual a IRCT en el paciente índice o como mínimo en dos de los miembros de su familia [72].

9. Leiomiomatosis difusa del esófago, genitales femeninos o ambas [72].

El diagnóstico del síndrome de Alport se realiza mediante estudio genético, biopsia de piel o renal [72].

Estudio genético

Las pruebas genéticas moleculares son el procedimiento diagnóstico de elección porque no son invasivas y pueden ser extremadamente precisas, proporcionando además información pronóstica, en función de la mutación específica subyacente [73]. Las mutaciones de tipo cambio de sentido (missense) dan lugar a ERCT a una media de 37 años, las que afectan el splicing a los 28 años y las truncantes a los 25 años de promedio en los hombres afectados con SALX. En general, las mutaciones en el extremo 5' del gen causan una forma más grave que las del extremo 3'. Los pacientes con mutaciones splicing o truncantes tienen más probabilidad de presentar afectación auditiva y ocular. La correlación en mujeres es mucho menos evidente [73].

El estudio genético puede ser beneficioso en las siguientes situaciones: diagnóstico prenatal, confirmación o exclusión de la enfermedad en pacientes que no pueden ser diagnosticados por biopsia, exclusión absoluta del estado de portador (heterocigoto) en mujeres asintomáticas y en los casos de enfermedad con herencia ligada al sexo o autosómica recesiva que no pueden diferenciarse por análisis inmunohistoquímico [73].

La elección de las pruebas moleculares se basa en si hay o no antecedentes familiares de SA:

- Para pacientes con antecedentes familiares de SA, debe realizarse análisis mutacional directo con la finalidad de identificar si existe o no la misma mutación genética que los familiares. Si no se detecta la misma mutación genética debe realizarse una biopsia renal [73].

- Para los pacientes sin antecedentes familiares que probablemente tengan el SA, debe realizarse la secuenciación de ADN de próxima generación. Para los pacientes en los que no se detecta mutación, se realiza una biopsia renal para el diagnóstico [74].

La secuenciación de próxima generación permite el análisis simultáneo de los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5 y ofrece ventajas en el tiempo y el costo de detección. El gran tamaño y el alto contenido de GC del gen COL4A5 hacen que el análisis mutacional directo del ADN genómico sea técnicamente difícil, y en ocasiones no detecta grandes reordenamientos genéticos [74].

Biopsia renal y cutánea

La apariencia en microscópica óptica de las biopsias es inespecífica. El diagnóstico se basa en los hallazgos de microscopía electrónica [75].

En el **microscópico óptico** se visualizan lesiones glomerulares y tubulointersticiales. En las primeras etapas la biopsia suele ser normal o casi normal, con glomérulos fetales (5-30%) situados superficialmente o células espumosas intersticiales (Figura 6). En un estadio más avanzado existe proliferación mesangial y engrosamiento de la pared capilar glomerular [76].

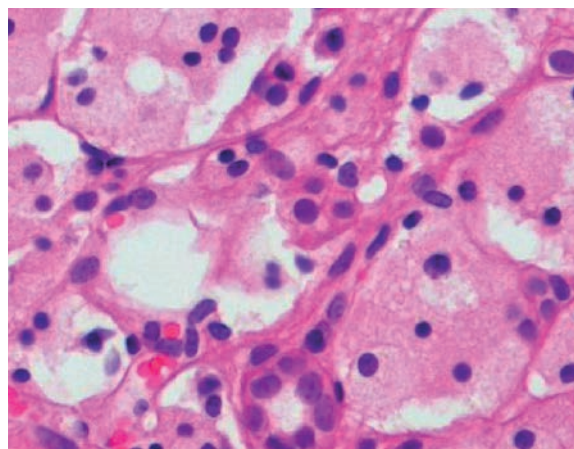


Figura 6. Lesiones tubulointersticiales en paciente con Síndrome de Alport. Presencia de células espumosas. (Fuente [76]).

Los cambios tubulointersticiales pueden incluir fibrosis intersticial, atrofia tubular, engrosamiento focal de la membrana basal tubular y células espumosas intersticiales. Las lesiones glomerulares y tubulares progresan con el tiempo. Es frecuente un patrón de glomeruloesclerosis segmentaria focal y global con hialinosis en casos avanzados, especialmente aquellos con proteinuria nefrótica (Figura 7). Las lesiones tubulointersticiales progresan desde la afección focal hasta la

difusa. La inmunofluorescencia es frecuentemente negativa, pero, en ocasiones, se pueden ver depósitos granulares inespecíficos de C3 e IgM dentro del mesangio, del polo vascular y a lo largo de la pared capilar glomerular (subendoteliales) en una distribución segmentaria o global [76].

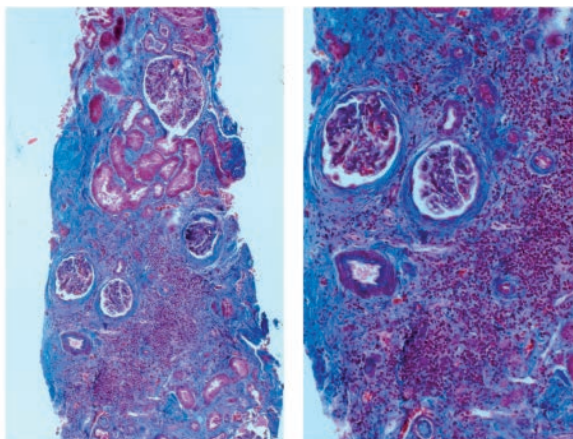


Figura 7. Lesiones tubulointersticiales y glomerulares en paciente con Síndrome de Alport: Fibrosis intersticial, atrofia celular y glomerulosclerosis glomerular (Fuente [76]).

Mediante inmunohistoquímica (con anticuerpos monoclonales que reconocen los diferentes dominios NC1 de las cadenas α del colágeno tipo IV), se ha podido estudiar la expresión de estas cadenas en los diferentes tejidos afectados en el SA. Actualmente, debido a que la cadena del colágeno $\alpha 5(\text{IV})$ también está presente en la membrana basal epidérmica, se están realizando estudios de inmunohistoquímica en biopsias de piel como procedimiento poco invasivo y alternativo a la biopsia renal. En la mayor parte de las biopsias de piel realizadas a hombres con SALX, se ha comprobado que existe una ausencia completa de esta cadena; sin embargo, en las mujeres portadoras de SALX se ha observado un mosaicismismo en la expresión de la cadena $\alpha 5(\text{IV})$ en la piel (dos tercios de las mujeres portadoras presentan un patrón inmunohistoquímico anormal), lo que concuerda con el fenómeno de inactivación del cromosoma X que puede ser diferente en cada una de sus células. No hay acuerdo sobre si la mayor o menor expresión de las cadenas $\alpha 5(\text{IV})$ en la piel, se correlaciona en mujeres con la gravedad de la afectación renal [77].

La característica ultraestructural definitoria de SA en una biopsia renal es la alternancia de

engrosamiento y adelgazamiento de la MBG del riñón en la que la lámina densa se ha transformado en una red heterogénea con áreas claramente electrón-lúcidas que pueden contener gránulos de densidad variable, con un diámetro de 20 a 90 nm (Figura 8). En el microscopio electrónico, el cambio histológico más precoz es el adelgazamiento de la MBG. La anomalía ultraestructural cardinal es el grosor variable, el adelgazamiento, la imagen en canasta de mimbre entretejida y la laminación de la MBG. Las células endoteliales están intactas y se puede observar la fusión de los pedicelos que cubren las paredes capilares alteradas. El mesangio puede ser normal en las primeras etapas, pero con el tiempo, la matriz y las células aumentan y la interposición mesangial en la pared capilar puede observarse [77].

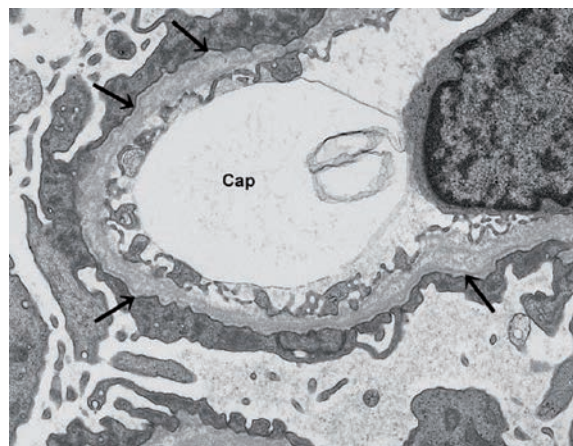


Figura 8. Microscopia Electrónica de paciente con Síndrome de Alport, donde se evidencia engrosamiento y adelgazamiento de la Membrana basal glomerular (Fuente: archivo personal Dra. Da. María Pilar Fraile Gómez, Médico Adjunto Especialista en Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

3.7. TRATAMIENTO

No existe un tratamiento específico para corregir el defecto subyacente del síndrome de Alport, pero se encuentran en marcha varios estudios con diferentes fármacos como bardoxolona, anti-miRNA21, los inhibidores de STAT3, los inhibidores de EGFR, paricalcitol que actuarían disminuyendo el grado de fibrosis renal y su evolución a ERCT. También se encuentra en etapa de investigación las terapias con células madre

que actuarían a nivel de la membrana basal glomerular y las chaperonas que podrían actuar directamente sobre la triple hélice de la cadena del colágeno IV [78].

Las principales pautas terapéuticas a desarrollar en pacientes con SA se resumen a continuación [79, 80]:

- La hematuria no requiere tratamiento.
- En pacientes con SA y albuminuria moderadamente aumentada o **proteinuria** manifiesta, la terapia de bloqueo de angiotensina reduce la tasa de excreción de proteínas y parece retrasar la progresión de la enfermedad. La adición de un antagonista de la aldosterona puede reducir aún más la proteinuria.
- No se recomienda la terapia con ciclosporina ya que no ha demostrado reducir la tasa de progresión de la enfermedad renal y además tiene efectos secundarios significativos, incluido la toxicidad renal.
- Se puede realizar diálisis o trasplante en pacientes con síndrome de Alport que desarrollan ESRD.
- La modalidad preferida de terapia renal sustitutiva es el trasplante renal. El síndrome de Alport no recurre en el trasplante renal, sin embargo el 3% de los varones que reciben un trasplante renal desarrollan la enfermedad de anticuerpos anti-GBM de novo [81]. En los hombres con SALX, los anticuerpos se dirigen principalmente contra la cadena alfa-5 (IV), pero también se encuentran anticuerpos contra la cadena alfa-3 (IV) en algunos pacientes. En pacientes con SAAR que desarrollan nefritis postrasplante de Alport, el objetivo predominante de los anticuerpos anti-GBM es la cadena alfa-3 (IV). Los pacientes con SAAD no parecen tener un mayor riesgo de enfermedad de novo anti-GBM después del trasplante de riñón.
- Las medidas de apoyo se usan para la pérdida auditiva (p. Ej., Audífonos) y la discapacidad ocular en pacientes afectados.

4. NEFROPATÍA DEL COLÁGENO IV (α 3- α 4)

Comprende a los portadores del SAAR, a los pacientes con SAAD y a los pacientes con hematuria benigna familiar (Figura 1). El cuadro

clínico que comprende esta entidad oscila de un fenotipo leve a uno intermedio. El primero corresponde a la denominada hematuria benigna familiar (HBF) y a los portadores del SAAR, mientras que el segundo corresponde al denominado SAAD. Considerando las similitudes entre la HBF y el SA, parece razonable asumir que estas entidades son, en realidad, extremos fenotípicos de un mismo defecto molecular [61].

FENOTIPO LEVE: HEMATURIA FAMILIAR BENIGNA

También conocida como enfermedad de la membrana basal delgada (EMBD), y hematuria esencial benigna. Es la causa más común de hematuria aislada persistente y recurrente en niños y adultos, y su prevalencia oscila entre el 1 y el 14%. Aproximadamente dos tercios de los pacientes con EMD presentan una forma autosómica dominante de la enfermedad denominada HFB. Al menos en el 40% de estas familias la enfermedad cosegrega con el locus COL4A3/COL4A4. Esta entidad cursa clínicamente como microhematuria persistente, mínima proteinuria o ausencia de ésta, función renal normal, MBG adelgazada de forma uniforme e historia familiar con un patrón de herencia autosómico dominante [61].

FENOTIPO INTERMEDIO

El término benigno no siempre es apropiado para la HBF, ya que el 50% de los adultos con esta enfermedad tiene algún grado de proteinuria, así como el 6% de los niños. Además, el 16% de los adultos desarrollan proteinuria superior a 500 mg/día y el 17% tienen HTA. También se han publicado algunos casos de progresión a IRCT en edad adulta. Estas complicaciones de la enfermedad son muy parecidas a las del SA. Además, el aspecto de la MBG de los niños con SA es indistinguible del de la HFB, mostrando solamente adelgazamiento difuso de la misma [61].

Esta entidad puede estar infradiagnosticada porque la insuficiencia renal se da en edad adulta y puede ser indistinguible de una glomerulopatía avanzada. Curiosamente, se han descrito algunos casos de HBF con evolución a proteinuria e insuficiencia renal, y se ha demostrado que la HBF y el SAAD pertenecen a un espectro continuo de

gravedad variable causado por mutaciones en los genes COL4A3 y COL4A4. La diferente evolución de la enfermedad causada por mutaciones en estos genes puede explicarse por las distintas consecuencias en la traducción proteica, así como por la intervención de otras proteínas estructurales presentes en el podocito o en el diafragma como la nefrina, la podocina y la β -actinina, que pueden interactuar con el colágeno IV y afectar a la integridad de la MBG [61].

ANEXO ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico
 AMP: Adenosín monofosfato
 ARA II: antagonistas de los receptores de angiotensina II
 EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico
 EMBD: enfermedad de la membrana basal delgada
 ERCT: enfermedad renal crónica terminal
 HTA: hipertensión arterial
 IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
 Ig: inmunoglobulina
 MBG: membrana basal glomerular
 ME: microscopía electrónica
 m-TOR: blanco/diana de la rapamicina en los mamíferos.
 NCI: dominio no colágenos en C terminal
 PA: presión arterial
 PKD: Polikistic kidney disease/Enfermedad renal poliquística
 PQRAD: poliquistosis renal autosómica dominante
 RMN: resonancia magnética
 SA: Síndrome de Alport
 SAAD: Síndrome de Alport autosómico dominante
 SAAR: síndrome de Alport autosómico recesivo
 SCALN: Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de Nefrología
 TFG: tasa de filtración glomerular
 TFGe: tasa de filtración glomerular estimada
 VRT: volumen renal total

BIBLIOGRAFÍA

- Harris, P.C., et al., *Cyst number but not the rate of cystic growth is associated with the mutated gene in autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(11): p. 3013-9.
- Grantham, J.J., *Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease*. N Engl J Med, 2008. **359**(14): p. 1477-85.
- Levy, M. and J. Feingold, *Estimating prevalence in single-gene kidney diseases progressing to renal failure*. Kidney Int, 2000. **58**(3): p. 925-43.
- Torres, V.E., P.C. Harris, and Y. Pirson, *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. Lancet, 2007. **369**(9569): p. 1287-1301.
- Torres, V.E. and P.C. Harris, *Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years*. Kidney Int, 2009. **76**(2): p. 149-68.
- Peters, D.J. and M.H. Breuning, *Autosomal dominant polycystic kidney disease: modification of disease progression*. Lancet, 2001. **358**(9291): p. 1439-44.
- Torres, V.E., et al., *Potentially modifiable factors affecting the progression of autosomal dominant polycystic kidney disease*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. **6**(3): p. 640-7.
- Schrier, R.W., et al., *Predictors of autosomal dominant polycystic kidney disease progression*. J Am Soc Nephrol, 2014. **25**(11): p. 2399-418.
- Sthir, M., *The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16*. The European Polycystic Kidney Disease Consortium. Cell, 1994. **77**(6): p. 881-94.
- Ibraghimov-Beskrovnaia, O., et al., *Polycystin: in vitro synthesis, in vivo tissue expression, and subcellular localization identifies a large membrane-associated protein*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(12): p. 6397-402.
- Chen, X.Z., et al., *Polycystin-L is a calcium-regulated cation channel permeable to calcium ions*. Nature, 1999. **401**(6751): p. 383-6.
- Porath, B., et al., *Mutations in GANAB, Encoding the Glucosidase II α Subunit, Cause Autosomal-Dominant Polycystic Kidney and Liver Disease*. Am J Hum Genet, 2016. **98**(6): p. 1193-1207.
- Pei, Y., et al., *Somatic PKD2 mutations in individual kidney and liver cysts support a "two-hit" model of cystogenesis in type 2 autosomal dominant polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(7): p. 1524-9.
- Blanco, G. and D.P. Wallace, *Novel role of ouabain as a cystogenic factor in autosomal dominant polycystic kidney disease*. Am J Physiol Renal Physiol, 2013. **305**(6): p. F797-812.
- Carone, F.A., et al., *Cell polarity in human renal cystic disease*. Lab Invest, 1994. **70**(5): p. 648-55.
- Hanaoka, K. and W.B. Guggino, *cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells*. J Am Soc Nephrol, 2000. **11**(7): p. 1179-87.
- Shillingford, J.M., et al., *Folate-conjugated rapamycin slows progression of polycystic kidney disease*. J Am Soc Nephrol, 2012. **23**(10): p. 1674-81.

18. Wei, W., et al., *Evidence of angiogenesis and microvascular regression in autosomal-dominant polycystic kidney disease kidneys: a corrosion cast study*. *Kidney Int*, 2006. **70**(7): p. 1261-8.
19. Fischer, E., et al., *Defective planar cell polarity in polycystic kidney disease*. *Nat Genet*, 2006. **38**(1): p. 21-3.
20. Torres, V.E., et al., *Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(20): p. 1930-1942.
21. Seeman, T., et al., *Renal concentrating capacity is linked to blood pressure in children with autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Physiol Res*, 2004. **53**(6): p. 629-34.
22. Zitteema, D., et al., *Vasopressin, copeptin, and renal concentrating capacity in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease without renal impairment*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012. **7**(6): p. 906-13.
23. Dedi, R., et al., *Lesson of the week: Causes of haematuria in adult polycystic kidney disease*. *Bmj*, 2001. **323**(7309): p. 386-7.
24. Jafar, T.H., et al., *The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease*. *Kidney Int*, 2005. **67**(1): p. 265-71.
25. Gabow, P.A., *Autosomal dominant polycystic kidney disease--more than a renal disease*. *Am J Kidney Dis*, 1990. **16**(5): p. 403-13.
26. Nishiura, J.L., et al., *Evaluation of nephrolithiasis in autosomal dominant polycystic kidney disease patients*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009. **4**(4): p. 838-44.
27. Gabow, P.A., *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. *N Engl J Med*, 1993. **329**(5): p. 332-42.
28. Brook-Carter, P.T., et al., *Deletion of the TSC2 and PKD1 genes associated with severe infantile polycystic kidney disease--a contiguous gene syndrome*. *Nat Genet*, 1994. **8**(4): p. 328-32.
29. Rossetti, S. and P.C. Harris, *Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2007. **18**(5): p. 1374-80.
30. Rossetti, S., et al., *Incompletely penetrant PKD1 alleles suggest a role for gene dosage in cyst initiation in polycystic kidney disease*. *Kidney Int*, 2009. **75**(8): p. 848-55.
31. Fain, P.R., et al., *Modifier genes play a significant role in the phenotypic expression of PKD1*. *Kidney Int*, 2005. **67**(4): p. 1256-67.
32. Cornec-Le Gall, E., et al., *Monoallelic Mutations to DNAJB11 Cause Atypical Autosomal-Dominant Polycystic Kidney Disease*. *Am J Hum Genet*, 2018. **102**(5): p. 832-844.
33. Irazabal, M.V., et al., *Imaging classification of autosomal dominant polycystic kidney disease: a simple model for selecting patients for clinical trials*. *J Am Soc Nephrol*, 2015. **26**(1): p. 160-72.
34. Fick-Brosnahan, G.M., et al., *Relationship between renal volume growth and renal function in autosomal dominant polycystic kidney disease: a longitudinal study*. *Am J Kidney Dis*, 2002. **39**(6): p. 1127-34.
35. Fick-Brosnahan, G.M., et al., *Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children*. *Kidney Int*, 2001. **59**(5): p. 1654-62.
36. Gabow, P.A., et al., *Factors affecting the progression of renal disease in autosomal-dominant polycystic kidney disease*. *Kidney Int*, 1992. **41**(5): p. 1311-9.
37. Chauveau, D., et al., *Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Kidney Int*, 1994. **45**(4): p. 1140-6.
38. Chauveau, D., F. Fakhouri, and J.P. Grünfeld, *Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma*. *J Am Soc Nephrol*, 2000. **11**(9): p. 1767-75.
39. Scheff, R.T., et al., *Diverticular disease in patients with chronic renal failure due to polycystic kidney disease*. *Ann Intern Med*, 1980. **92**(2 Pt 1): p. 202-4.
40. Li Vecchi, M., et al., *Infertility in adults with polycystic kidney disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**(1): p. 190-1.
41. Eckardt, K.U., et al., *Erythropoietin in polycystic kidneys*. *J Clin Invest*, 1989. **84**(4): p. 1160-6.
42. Ravine, D., et al., *Evaluation of ultrasonographic diagnostic criteria for autosomal dominant polycystic kidney disease I*. *Lancet*, 1994. **343**(8901): p. 824-7.
43. Pei, Y., et al., *Imaging-based diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease*. *J Am Soc Nephrol*, 2015. **26**(3): p. 746-53.
44. Chebib, F.T. and V.E. Torres, *Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: Core Curriculum 2016*. *Am J Kidney Dis*, 2016. **67**(5): p. 792-810.
45. Ars, E., et al., *Spanish guidelines for the management of autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Nephrol Dial Transplant*, 2014. **29 Suppl 4**: p. iv95-105.
46. Irazabal, M.V., et al., *Prognostic enrichment design in clinical trials for autosomal dominant polycystic kidney disease: the HALT-PKD clinical trial*. *Nephrol Dial Transplant*, 2017. **32**(11): p. 1857-1865.
47. Cornec-Le Gall, E., A. Alam, and R.D. Perrone, *Autosomal dominant polycystic kidney disease*. *Lancet*, 2019. **393**(10174): p. 919-935.
48. Gansevoort, R.T., et al., *Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic*

- kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice.* Nephrol Dial Transplant, 2016. **31**(3): p. 337-48.
49. Cornec-Le Gall, E., et al., *The PROPKD Score: A New Algorithm to Predict Renal Survival in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease.* J Am Soc Nephrol, 2016. **27**(3): p. 942-51.
 50. Guay-Woodford, L.M., et al., *Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference.* J Pediatr, 2014. **165**(3): p. 611-7.
 51. Onuchic, L.F., et al., *PKHD1, the polycystic kidney and hepatic disease 1 gene, encodes a novel large protein containing multiple immunoglobulin-like plexin-transcription-factor domains and parallel beta-helix 1 repeats.* Am J Hum Genet, 2002. **70**(5): p. 1305-17.
 52. Bergmann, C., et al., *Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD).* Kidney Int, 2005. **67**(3): p. 829-48.
 53. Shaikewitz, S.T. and A. Chapman, *Autosomal recessive polycystic kidney disease: issues regarding the variability of clinical presentation.* J Am Soc Nephrol, 1993. **3**(12): p. 1858-62.
 54. Gunay-Aygun, M., et al., *Correlation of kidney function, volume and imaging findings, and PKHD1 mutations in 73 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease.* Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(6): p. 972-84.
 55. Hartung, E.A., et al., *Ultrasound Elastography to Quantify Liver Disease Severity in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease.* J Pediatr, 2019. **209**: p. 107-115.e5.
 56. Chapal, M., et al., *Kidney and liver transplantation in patients with autosomal recessive polycystic kidney disease: a multicentric study.* Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(5): p. 2083-8.
 57. Mekahli, D., et al., *Kidney Versus Combined Kidney and Liver Transplantation in Young People With Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Data From the European Society for Pediatric Nephrology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant (ESPN/ERA-EDTA) Registry.* Am J Kidney Dis, 2016. **68**(5): p. 782-788.
 58. Coppo, R., et al., *Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children).* Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association, 1998. **13**(2): p. 293-297.
 59. Kashtan, C.E., et al., *Alport syndrome: a unified classification of genetic disorders of collagen IV α 345: a position paper of the Alport Syndrome Classification Working Group.* Kidney Int, 2018. **93**(5): p. 1045-1051.
 60. Marocci, E., et al., *Autosomal dominant Alport syndrome: molecular analysis of the COL4A4 gene and clinical outcome.* Nephrol Dial Transplant, 2009. **24**(5): p. 1464-71.
 61. Torra, R., et al., *Collagen type IV (alpha3-alpha4) nephropathy: from isolated haematuria to renal failure.* Nephrol Dial Transplant, 2004. **19**(10): p. 2429-32.
 62. Kashtan, C.E., *Familial hematuria due to type IV collagen mutations: Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy.* Curr Opin Pediatr, 2004. **16**(2): p. 177-81.
 63. Xin, J. and M. Zhou, *Silva's Diagnostic Renal Pathology*, in *Silva's Diagnostic Renal Pathology*, C.U. Press, Editor. 2009: Cambridge p. 164.
 64. Hudson, B.G., et al., *The pathogenesis of Alport syndrome involves type IV collagen molecules containing the alpha 3(IV) chain: evidence from anti-GBM nephritis after renal transplantation.* Kidney Int, 1992. **42**(1): p. 179-87.
 65. Izzedine, H., et al., *Ear and kidney syndromes: molecular versus clinical approach.* Kidney Int, 2004. **65**(2): p. 369-85.
 66. Grünfeld, J.P., *The clinical spectrum of hereditary nephritis.* Kidney Int, 1985. **27**(1): p. 83-92.
 67. Gubler, M., et al., *Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature.* Am J Med, 1981. **70**(3): p. 493-505.
 68. Perrin, D., et al., *Perimacular changes in Alport's syndrome.* Clin Nephrol, 1980. **13**(4): p. 163-7.
 69. Shah, S.N. and D.V. Weinberg, *Giant macular hole in Alport syndrome.* Ophthalmic Genet, 2010. **31**(2): p. 94-7.
 70. Uliana, V., et al., *Alport syndrome and leiomyomatosis: the first deletion extending beyond COL4A6 intron 2.* Pediatr Nephrol, 2011. **26**(5): p. 717-24.
 71. Kashtan, C.E., et al., *Aortic abnormalities in males with Alport syndrome.* Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(11): p. 3554-60.
 72. Torra, R., *Síndrome de Alport y nefropatía del colágeno IV (alfa3/alfa4).* Nefrología, 2011. **2**(1): p. 29-37.
 73. Savige, J., et al., *Expert consensus guidelines for the genetic diagnosis of Alport syndrome.* Pediatr Nephrol, 2019. **34**(7): p. 1175-1189.
 74. Morinière, V., et al., *Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next*

- generation sequencing*. J Am Soc Nephrol, 2014. **25**(12): p. 2740-51.
75. Rumpelt, H.J., *Hereditary nephropathy (Alport syndrome): correlation of clinical data with glomerular basement membrane alterations*. Clin Nephrol, 1980. **13**(5): p. 203-7.
76. Barat, A., *Master Online de Patología Renal.*, in *Módulo 2: Enfermedad de Alport. Enfermedad de membrana basal delgada.*, U.R.J. Carlos, Editor. 2019, Sociedad Española de Nefrología.
77. Massella, L., et al., *Epidermal basement membrane alpha 5(IV) expression in females with Alport syndrome and severity of renal disease*. Kidney Int, 2003. **64**(5): p. 1787-91.
78. Furlano, M., *Síndrome de Alport y Hematurias Familiares*, in *Nefrología al Día*, L.G.J. Lorenzo V, Editor. 2012.
79. Zhang, Y., et al., *Long-term treatment by ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in children with Alport syndrome*. Pediatr Nephrol, 2016. **31**(1): p. 67-72.
80. Massella, L., et al., *Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience*. Pediatr Nephrol, 2010. **25**(7): p. 1269-75.
81. Kashtan, C.E., *Renal transplantation in patients with Alport syndrome*. Pediatr Transplant, 2006. **10**(6): p. 651-7.

CAPÍTULO 13

NEFROPATÍAS TÓXICAS

Dr. D. MIGUEL SÁNCHEZ-JAUREGUI
Facultativo especialista de Nefrología. Complejo Hospitalario de Jaén.

Dr. D. JUAN FLORENCIO MACÍAS NÚÑEZ
Director de la Cátedra Hipertensión y Riesgo Cardiovascular. Geriátrica.
Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca
Fundación Iberoamericana para la Prevención de las Enfermedades Renales y Cardiovasculares.
(FIIPERVA)

1. DEFINICIÓN

Las nefropatías tóxicas son lesiones renales caracterizadas por la presencia de una sustancia endógena o exógena en el organismo, que se filtra en las nefronas, pudiendo concentrarse y alcanzar niveles tóxicos o dañinos para los elementos de la estructura renal, o bien que produce una respuesta del organismo que precipita el daño renal. Las sustancias endógenas son elementos producidos o presentes en el propio organismo (ácido úrico, mioglobina, etcétera) mientras que las sustancias exógenas son productos administrados (fármacos o medios de contraste entre otros ejemplos) [1, 2].

El mecanismo de lesión puede ser por [1].

- Toxicidad directa en el epitelio tubular renal.
- Toxicidad sobre las células endoteliales.
- Alteración hemodinámica a nivel intrarrenal.
- Precipitación de metabolitos.

La lesión puede darse a nivel de cualquier elemento de la arquitectura renal, pudiendo afectar a las células vasculares, glomerulares, tubulares o intersticiales. Se acompaña de deterioro analítico de la función renal [2].

Puede ser producida por fármacos, trastornos autoinmunes y enfermedades sistémicas, y

también por infecciones. Algunas causas endógenas como el síndrome de nefritis intersticial con uveítis (TINU) también se recogen en la literatura [3].

El riñón tiene unas características que le hacen especialmente susceptible a los tóxicos. Para empezar, tiene un flujo sanguíneo muy elevado, que conlleva un 25% del gasto cardíaco, además de una elevada superficie endotelial. También presenta un metabolismo y presión hidrostática altos, que favorece la retención de sustancias tóxicas, y el sistema de concentración de líquido tubular, que puede llevar a la acumulación del tóxico [2].

2. NEFROPATÍA POR FÁRMACOS

2.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Los fármacos son una de las principales causas de nefropatía por tóxicos. Debido a los factores predisponentes propios de la fisiología renal ya citados, la nefrotoxicidad por fármacos puede darse por afectación tanto vasos sanguíneos, como túbulo o intersticio. Las características clínicas y su afectación, aguda o crónica, vendrán definidas

por la intensidad de exposición al fármaco, así como por otros factores individuales del paciente. Pueden suponer de entre un 18 y 40% de las causas de FRA en el paciente hospitalizado [2].

En líneas generales, los mecanismos de la toxicidad por fármacos los podemos distinguir en tres grandes grupos:

- Toxicidad directa: daño sobre las células vasculares, glomerulares, tubulares o intersticiales. Es el mecanismo típico de la nefropatía por contraste yodado, y algunos fármacos como aminoglucósidos, vancomicina, cisplatino, metotrexato, antivirales o anfetaminas, entre otros [2].
- Toxicidad por mecanismos inmunoalérgicos: son reacciones de hipersensibilidad a nivel renal, conocidas como Nefropatías o Nefritis Intersticiales, que pueden ser agudas o crónicas. Es la forma de daño producida por fármacos como los inhibidores de la bomba de protones, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), acetaminofén, alopurinol, y también cualquier antibiótico [1-3].
- Toxicidad por trastornos funcionales renales: interferencias en el sistema de autorregulación del flujo glomerular, o en la capacidad de concentrar o diluir la orina. El autorregulado del flujo glomerular es un mecanismo fisiológico destinado a mantener la presión intraglomerular en situaciones de disminución del flujo renal, como puede ser una situación de hipovolemia. Depende de sustancias vasoactivas, como la angiotensina, las prostaglandinas

y el óxido nítrico. Algunos fármacos pueden interferir en el sistema, inhibiendo alguno de sus componentes. En situación de hipovolemia, la Angiotensina II induce vasoconstricción en la arteriola eferente, aumentando la fracción de filtración glomerular. Si se administra un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la Angiotensina II (ARA-II) se inhibe o antagoniza el efecto de la Angiotensina II, impidiendo la vasoconstricción de la arteriola eferente, que precipitará un empeoramiento analítico de la función renal [4]. Las prostaglandinas actúan con efecto vasodilatador. Si administramos un AINE, inhibidor de la prostaglandina, en esta misma situación, se impedirá un adecuado equilibrio, con predominio vasoconstrictor, llevando a su colapso y empeoramiento de la función renal [2].

Otras formas de daño renal mediado por fármacos pueden ser la precipitación tubular, por ejemplo el producido por Metotrexate, Aciclovir o Etilenglicol; la Rbdomiólisis, favorecida por grupos como las estatinas; las vasculitis sistémicas inducidas por fármacos, favorecidas por Penicilinas o Quinolonas; las microangiopatías trombóticas inducidas por fármacos, por ejemplo por Tacrólimus, Ciclosporina o quimioterápicos [2].

Algunos de los factores de riesgo más prevalentes para el desarrollo de daño renal mediado por fármacos se resumen en la siguiente tabla (Tabla 1).

Factores de riesgo para el desarrollo de nefrotoxicidad mediada por fármacos
Edad.
Pluripatología.
Enfermedad Renal Crónica.
Depleción de volumen: deshidratación, hipotensión, hipoperfusión, bajo volumen circulante.
Combinación de drogas nefrotóxicas.

Tabla 1. Factores de riesgos para la predisposición a nefrotoxicidad por fármacos (Fuente: Dr. D. Juan Florencio Macías Núñez, Director de la Cátedra Hipertensión y Riesgo Cardiovascular. Geriátría. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca 37007, España).

2.2. CLÍNICA, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO.

La clínica, tratamiento y pronóstico de la nefrotoxicidad por fármacos variará según el mecanismo de daño. Podrían cursar de forma asintomática, aunque se producirá alteración de la función renal en la analítica, con elevación de los productos de desecho del metabolismo, la urea y la creatinina. Mantenido el daño el tiempo suficiente, podría producirse clínica urémica, manifestada como náuseas, vómitos, malestar general o picores. Si se altera el mecanismo de transporte del potasio, podría elevar la kalemia, pudiendo llegar a producir una hiperpotasemia tóxica con afectación cardíaca. En todas ellas puede manifestarse como una Necrosis Tubular Aguda (NTA), que pudiera ser oligúrica o no [5].

En líneas generales, el tratamiento pasa por retirar el fármaco [6]. Si el mecanismo de daño es alteración de la funcionalidad renal, el pronóstico es mejor que en otras causas de nefrotoxicidad, pues al retirar la noxa, se corregirá el trastorno. Si el mecanismo es inmunoalérgico, el tratamiento podrá requerir por corticoides [7], [8], como

veremos más adelante. En casos en los que se produzca una NTA, el tratamiento deberá ser de soporte hasta la resolución, completa o parcial, de la misma, si es que esta resolución se alcanza, pasando incluso por la necesidad de Hemodiálisis [5].

3. NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

3.1. DEFINICIÓN

Las Nefropatías o Nefritis Intersticiales Agudas (NIA) son un grupo de enfermedades en las que el daño se produce en el compartimento túbulo-intersticial renal. La lesión histológica se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios, edema y tubulitis en el intersticio. Se asocian con deterioro agudo de la función renal. Es el resultado de una reacción inmunoalérgica, inflamatoria, a nivel renal. Los fármacos son el factor etiológico más frecuente de las NIA, pero no son el único [3, 5]. Las etiologías de las NIA se resumen en la siguiente tabla (Tabla 2).

Etiología de las Nefritis Intersticiales Agudas	
Fármacos (70-75%)	<ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, Quinolonas, etc.... • AINE. • Alopurinol, antivirales, furosemida, omeprazol...
Infecciones (5-10%)	<ul style="list-style-type: none"> • Bacterias: Staphylococcus, Streptococcus, E. Coli, Legionela... • Virus: Citomegalovirus, poliomavirus, VIH, virus de Epstein-Barr... • Micobacterias, toxoplasma, leptospira...
Enfermedades sistémicas (5-15%)	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Nefropatía Intersticial asociada a Uveítis (TINU) • Sarcoidosis • Síndrome de Sjögren, Lupus eritematoso sistémico. • Nefritis tubulointersticial hipocomplementémica. • Nefritis tubulointersticial asociada a IgG 4
Neoplasias hematológicas (0-5%)	<ul style="list-style-type: none"> • Linfomas • Leucemias • Mielomas
Otras (0-5%)	Hipercalcemia, Hiperuricemia...

Tabla 2. Etiología de las Nefritis Intersticiales Agudas.(Fuente: Adaptada de [5]).

Dos tercios de los casos de NIA tienen como etiología la ingesta de fármacos, siendo los antibióticos, inhibidores de la bomba de protones y los AINE los más incidentes [5, 9]. En las Unidades de Cuidados Intensivos, se considera que

aproximadamente un 20% de los fármacos más frecuentemente prescritos son nefrotóxicos. Por cada fármaco nefrotóxico recibido durante la hospitalización en pacientes críticos, hay un 53% más de posibilidades de sufrir un FRA. Esto no

sólo tiene repercusión en la morbilidad, con mayor gasto de recursos y posibilidad de desarrollo de Enfermedad Renal Crónica (ERC) y necesidad de Hemodiálisis, sino que afecta directamente a la mortalidad, pudiendo incrementar hasta un 25% la mortalidad del paciente hospitalizado cuando se afecta su función renal. La incidencia es más alta en pacientes de edad avanzada, los cuales presenta creatinina sérica pico más alta, y precisan de más soporte con hemodiálisis, que los jóvenes. Esto pone de manifiesto que los riñones añosos podrían tener más susceptibilidad a las lesiones histológicas producidas por la NIA [6, 9, 10].

Siguiendo a los fármacos en frecuencia, encontramos las infecciones [9]. Cualquier infección podría producir una reacción inflamatoria inmunoalérgica a nivel renal, situación agravada al ser tratada con antibióticos nefrotóxicos, o que a su vez podrían contribuir a la propia NIA, o a un estado de hipoperfusión por sepsis. Todos estos factores, con distintos mecanismos de daño renal, pero con el mismo resultado nefrotóxico, deben ser tenidos en cuenta a la hora de afrontar un empeoramiento de la función renal en un paciente con infección, tanto urinaria como sistémica. Destacan algunos microorganismos como el Citomegalovirus (CMV), Virus de Epstein-Barr, Legionella, Streptococcus, o Mycobacterium Tuberculosis. Una variante histológica de la NIA por infecciones es la que cursa con formación de granulomas [5], asociada en ocasiones a infección por tuberculosis [9, 11], aunque no es completamente específica, y puede ser vista también en enfermedades sistémicas como la Sarcoidosis [3].

Las enfermedades sistémicas, las causas idiopáticas, las neoplasias (especialmente las hematológicas) y otros factores metabólicos como la hiperuricemia o hipercalcemia, conforman el resto de causas de NIA. La Sarcoidosis cursa con la formación de granulomas no caseificantes en el seno del infiltrado intersticial. La NIA puede ser el primer signo de la enfermedad, o incluso el único [3, 9].

El síndrome de Nefritis Tubulointerstial con Uveítis (TINU por sus siglas en inglés Tubulointerstitial Nephritis with Uveitis), del que hay unos 200 casos descritos en el mundo, puede producir NIA de forma recurrente. Suele ser diagnosticado en mujeres jóvenes, con presencia

de granulomas y ausencia de reacciones de hipersensibilidad [9].

La enfermedad por IgG4 se caracteriza por infiltrados linfoides y plasmáticos, con hipocomplementemia sistémica. Dichos infiltrados son ricos en células plasmáticas IgG 4 positivas. Se puede encontrar fibrosis irregular, nódulos corticales, lesiones de baja densidad, y manifestaciones extrarrenales como pancreatitis, fibrosis retroperitoneal, linfadenopatías, enfermedad intersticial pulmonar y colangitis esclerosante [5, 9].

3.2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia real de la NIA es difícil de precisar. Las estimaciones basadas en estudios retrospectivos son similares a lo largo de todo el mundo, correspondiendo a un 0.5-2.6% de todas las biopsias renales. Sin embargo, si precisamos a las biopsias realizadas en el marco de un Fracaso Renal Agudo (FRA), la NIA corresponde al 5-18% de los casos [9]. Representa la tercera causa más incidente de FRA en los pacientes hospitalizados [6]. La incidencia real de la NIA es difícil de precisar en muchos casos, pues el diagnóstico requiere de biopsia renal y en algunos casos, dependiendo de la patología del paciente, esta no se lleva a cabo, pudiendo dejar sin diagnosticar algunos casos de la enfermedad.

3.3. PATOGENIA

Consiste en una reacción de hipersensibilidad idiosincrática al agente causal. Es decir, es una reacción que no es dosis-dependiente. Habitualmente, se comporta como una reacción inmunoalérgica, desencadenado por la expresión de antígenos endógenos nefritógenos, o los antígenos exógenos procesados por células tubulares [3, 5]. Suele desarrollarse en un plazo de 7-10 días tras la exposición al agente [12].

Se postula que la reacción inflamatoria inmunoalérgica puede ocurrir de varias maneras, o a través de varios mecanismos:

- Puede ocurrir que el tejido del paciente se vuelva inmunogénico tras ser alterado por el tóxico [12].
- La droga o sus metabolitos se pueden unir a la membrana basal tubular, estimulando a la inmunidad innata contra la misma. También

podría quedar el antígeno, o el producto de la reacción antígeno-anticuerpo, atrapado en el intersticio, precipitando la reacción inflamatoria en esta estructura [12].

- Otra opción, es que el paciente desarrolle un anticuerpo contra el antígeno precipitante (por ejemplo, un fármaco) y se desarrolle una respuesta inmune contra el mismo, o una respuesta inflamatoria contra el complejo antígeno-anticuerpo. Un fármaco en sí mismo puede ser inmunogénico, en pacientes con determinado complejo mayor de histocompatibilidad, aunque también podría ocurrir con un metabolito del fármaco. Esta reacción puede verse facilitada por la presencia de haptenos [12].
- Podrían desarrollarse anticuerpos contra metabolitos que tengan estructura similar a la membrana basal tubular, y se produzca una reacción de inmunidad cruzada, siendo atacada la membrana basal tubular [12]. Esta forma de patogenia es especialmente relevante en las NIA inducidas por infecciones. En la tuberculosis renal, por ejemplo, la NIA se está convirtiendo en la forma de presentación más habitual. Ni en la tuberculosis renal ni en las pielonefritis parece que el mecanismo de daño renal sea invasión directa de la infección sobre el intersticio, sino más bien la inmunidad cruzada mencionada [5, 9].

La inmunidad celular desarrolla un papel importante. La fase inicial de presentación del antígeno y activación de células T se sigue de activación de efectores de la respuesta inmune. Los linfocitos T activados precipitan una diferenciación de los linfocitos T efectores, como mediadores de sensibilidad retardada y toxicidad celular. No hay presencia de inmunidad mediada por anticuerpos. Las células inflamatorias actuarán sobre el parénquima renal, o por infiltración directa sobre el mismo o a través de la producción de citoquinas, que actuarán atrayendo a otras células inflamatorias al parénquima, lo que determinará el curso evolutivo y severidad de afectación renal [5, 12].

La respuesta inmune podría ser inmunomodulada, en presentaciones leves de la enfermedad, o amplificada, en formas graves. Si este proceso no es detectado a tiempo, tiene el potencial efecto

de incrementar la síntesis de matriz, produciendo fibrosis del tejido y daño renal irreversible [12].

3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de un cuadro de NIA serán los derivados de la reacción inmunoalérgica y del grado de insuficiencia renal. Así, podremos identificar cuadros que ocupen el espectro desde asintomáticos, hasta insuficiencia renal que requiera de la realización de hemodiálisis. Los pacientes podrán referir malestar general, náuseas, vómitos o prurito. En la literatura, se ha descrito clásicamente una triada típica de fiebre, rash cutáneo y eosinofilia, aunque esta presentación se da en menos del 10% de los casos. Puede existir oliguria o mantenerse un adecuado ritmo de diuresis. Dado que es un cuadro que afecta al intersticio, lo habitual es encontrar presión arterial normal. En el sistemático y sedimento de orina, la presencia de hematuria es rara, y puede haber proteinuria de cuantía variable, aunque es raro que supere el rango nefrótico (3.5 g/24 horas), [3, 5]. La eosinofilia (presencia de eosinófilos en orina) podría encontrarse en los casos de NIA, tanto inducida por fármacos como por infecciones del tracto urinario, pero no presenta una sensibilidad o especificidad alta, y no es un test adecuado para diferenciar el cuadro de una NTA [9]. En la tabla 3 resumimos algunas de sus manifestaciones y frecuencia de aparición de las mismas.

Clínica	Porcentaje (%)
Fracaso renal agudo (FRA)	100
Proteinuria no nefrótica	93
Leucocituria	82
Microhematuria	67
Artralgias	45
FRA con necesidad de Hemodiálisis	40
Fiebre	36
Eosinofilia	35
Rash cutáneo	22
Hematuria macroscópica	5
Síndrome nefrótico	2.8
Proteinuria en rango nefrótico	2.5

Tabla 3. Clínica de la NIA y frecuencia de aparición (Fuente: adaptado de [3, 5, 9]).

3.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de la NIA es histológico [13, 14]. A través de una biopsia renal, se debe obtener una muestra de tejido renal, que se procesará para su interpretación. En ella veremos, como hemos mencionado anteriormente, afectación principalmente del intersticio renal, con infiltración de células inflamatorias, edema intersticial difuso y tubulitis [8, 12, 15].

El infiltrado inflamatorio está compuesto principalmente por linfocitos, principalmente células T, monocitos macrófagos, células plasmáticas, histiocitos y neutrófilos. Los eosinófilos se han considerado característicos, aunque podrían estar ausentes. La presencia de neutrófilos podría encontrarse de forma focal, y asociarse a mejor pronóstico. Veremos inflamación tubular con lesión de células tubulares [3, 5, 15].

La presencia de granulomas se puede observar en hasta un 1% de los casos. Podría ser indicativa de que la causa subyacente es la ingesta de fármacos, aunque habría que descartar la presencia de infección, o de enfermedades autoinmunes como la Sarcoidosis o el síndrome de nefritis intersticial con uveítis. Se necesita la inmunofluorescencia y microscopía electrónica para descartar otras causas potenciales como el depósito de inmunocomplejos [15].

La tubulitis es el resultado de la invasión por parte de las células inflamatorias de la membrana basal tubular[12].

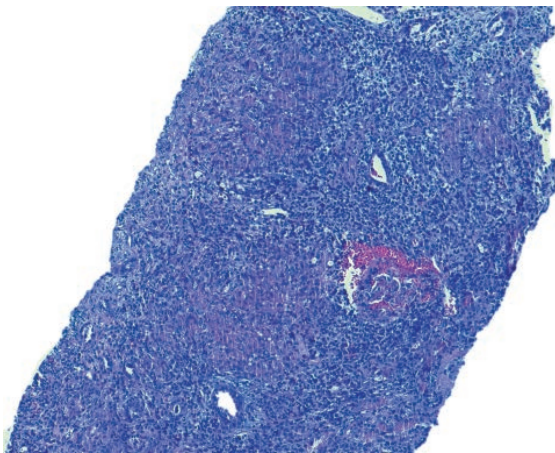


Figura 1. Infiltrado inflamatorio ocupando intersticio, túbulo y glomérulos en el seno de una NIA (Fuente: Archivo personal Dr. D. Miguel Sánchez-Jauregui, Facultativo especialista de Nefrología del Complejo Hospitalario de Jaén. 23007 Jaén, España).

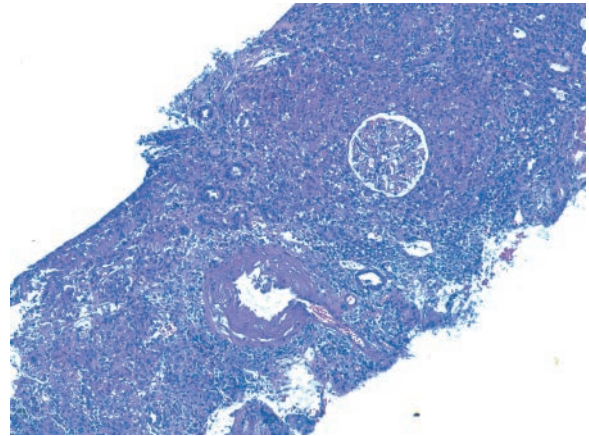


Figura 2. Glomérulo respetado, con engrosamiento de estructuras vasculares. Infiltrados inflamatorios rodeando a la arquitectura renal, en granulomas (Fuente: Archivo personal Dr. D. Miguel Sánchez-Jauregui, Facultativo especialista de Nefrología del Complejo Hospitalario de Jaén. 23007 Jaén, España).

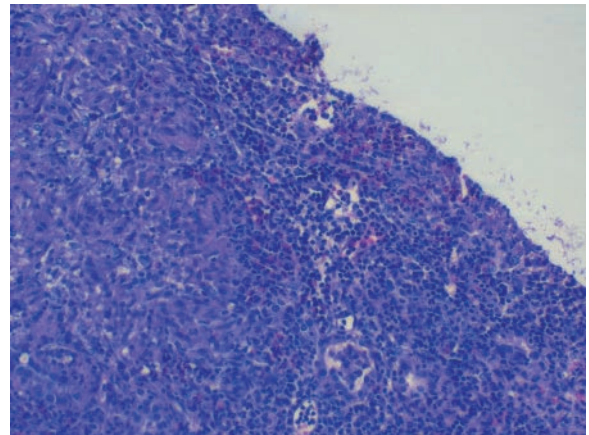


Figura 3. Infiltrado inflamatorio eosinofílico en el seno de una NIA (Fuente: Archivo personal Dr. D. Miguel Sánchez-Jauregui, Facultativo especialista de Nefrología del Complejo Hospitalario de Jaén. 23007 Jaén, España).

En la analítica, lo que podremos encontrar son datos derivados del fracaso renal, como elevación de los productos de desecho nitrogenado, como la urea y creatinina séricas. La elevación puede ser leve o grave, según el momento evolutivo en el que se diagnostique. En cuanto al resto de hallazgos en la analítica, se podrán observar elevaciones del potasio sérico, en función del grado de diuresis y del resto de medicación acompañante. La diuresis podrá estar mantenida, lo que podría facilitar el manejo, o decrecida hasta incluso

precipitar la necesidad de sesiones de Hemodiálisis, para aquellos pacientes en anuria refractaria o signos de emergencia clínicos o analíticos [16].

Numerosos biomarcadores se han investigado para el estudio del fracaso renal, y en concreto para las nefropatías tóxicas. Se ha estudiado la Neutrófilo gelatinasa asociada a lipocalina (NGAL), N-acetil-glucosamida (NAG), Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1), Beta2 microglobulina, Interleucina 18 (IL-18), Liver-type fatty acid binding protein (L-FABP). Ninguno de ellos ha mostrado una sensibilidad o especificidad suficientes para empearlos de forma rutinaria en la práctica clínica diaria [16].

3.6. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

En el tratamiento, es fundamental identificar y tratar la causa subyacente [3]. Así, si se trata de una nefropatía inducida por fármacos, habrá que retirar cuanto antes el agente causal. Es fundamental contar con la colaboración del paciente, y realizar una adecuada historia clínica, para llevar a cabo esta labor de investigación [6].

No hay estudios randomizados y controlados que hayan profundizado en distintas terapias para el tratamiento de las NIA [7, 8], pero está aceptado el tratamiento con glucocorticoides en aquellos pacientes con fracaso renal importante o ausencia de mejoría tras retirada de la noxa. A nivel mundial, uno de los estudios que apoyan con más evidencia científica el uso de corticoides, es un estudio retrospectivo y multicéntrico llevado a cabo por el Grupo Madrileño de Nefritis Intersticiales. En los pacientes en los que se prevea que pudieran requerir de Hemodiálisis, por criterios clínicos o analíticos, en las sucesivas 24 a 72 horas, se instaura tratamiento corticoideo a dosis de 250 a 500 mg de metilprednisolona, en bolo diario, durante 3 días. Se sigue con prednisona a dosis de 1/mg/kg diario. Una de las claves del éxito de la terapia, según este estudio, es el comienzo precoz con corticoides. Según otros expertos, la dosis intravenosa de corticoides podría llegar a ser hasta de 1000 mg diarios, durante 3 días, dependiendo de las características del paciente [7].

En aquellos pacientes que respondan a tratamiento, con mejoría consecuyente de la función

renal, se podrá valorar reducir progresivamente la dosis de corticoide diaria. La desescalada de dosis puede variar según centros o particularidades propias del paciente. Expertos recomiendan que una aproximación podría ser, tras dos semanas completas de tratamiento a dosis plenas, reducir 10 mg cada 3, 5 ó 7 días hasta alcanzar la dosis de 10 mg diarios. Esta reducción progresiva se lleva a cabo para evitar una insuficiencia suprarrenal secundaria a la suspensión brusca de corticoide. Reducciones más lentas, por ejemplo 10 mg cada 7 a 14 días, podrían considerarse. La duración total de tratamiento suele ir de las 8 a 12 semanas [7].

En aquellos pacientes que no respondan a la terapia corticoidea, se podrán valorar usar otros inmunosupresores, como Micofenolato Mofetil (MMF) [17], la Ciclosporina o Ciclofosfamida, aunque esta estrategia es anecdótica en la literatura.

El pronóstico en general depende del tiempo evolutivo. En lesiones agudas, la respuesta a tratamiento corticoideo tenderá a ser mejor, pudiendo recuperar completa o parcialmente la función renal. En lesiones crónicas, donde haya habido fibrosis, podrá evolucionar a enfermedad renal crónica [7].

4. NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

4.1. DEFINICIÓN, PATOGENIA E HISTOLOGÍA

La nefritis intersticial crónica (NIC) recoge un espectro de lesiones histológicas caracterizadas por atrofia tubular y fibrosis intersticial, con focos de infiltrados inflamatorios celulares en las áreas cicatriciales, y que pueden ser producidas por múltiples etiologías. Las células encontradas serán similares a aquellas de las NIA, con macrófagos, linfocitos y células plasmáticas. La NIC conduce a ERC, y conforme va empeorando la función renal se producirá más daño glomerular, encontrando a nivel histológico más fibrosis intersticial y esclerosis glomerular [5, 15].

La etiología de las NIC es multifactorial, y en este capítulo repasaremos algunas de las causas más frecuentes. Tabla 4

Causas frecuentes de Nefritis Intersticial Crónica	
Litio.	Analgésicos (AINE, paracetamol, codeína).
Inhibidores de la bomba de protones.	Ciclosporina y Tacrólimus.
Hierbas chinas.	Platino (agentes quimioterápicos).
Plomo.	Nefropatía de los Balcanes.
Alteraciones metabólicas (hipercalcemia, hiperuricemia, hipopotasemia).	Uropatía obstructiva.
Mieloma Múltiple.	Radiación.
Enfermedades glomerulares.	Metales pesados (cadmio, mercurio...).

Tabla 4. Causas habituales de NIC (Fuente: elaborado por Dr. D. Miguel Sánchez-Jauregui, Facultativo especialista de Nefrología del Complejo Hospitalario de Jaén. 23007 Jaén, España).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el daño se desarrolla a lo largo de meses o años, con lo que los signos analíticos podrán ser lentos, progresivos y poco expresivos. Suelen ser síntomas inespecíficos, derivados de la ERC, como astenia, anorexia y náuseas. Es frecuente encontrar una pérdida precoz de la capacidad de la concentración de la orina. Esto se manifestará con poliuria, polidipsia y nicturia. Los mecanismos de transporte tubular de sodio se afectan, por lo que en ocasiones se habla de «nefropatías pierde-sal», con consecuente caída de presión arterial, astenia, hiponatremia y precipitaciones de fracaso renal agudo sobreañadido a la ERC. Otra manifestación relativamente frecuente es que se afecte la capacidad de acidificación de la orina, con acidosis tubular renal. La proteinuria es variable, aunque normalmente es moderada, por debajo de rango nefrótico. Se puede encontrar leucocituria [3, 5].

4.2. NEFROPATÍA ASOCIADA A LITIO

El litio es un fármaco eutimizante ampliamente utilizado para el trastorno bipolar [18, 19]. En la esfera nefrológica podemos encontrar tres problemas asociados al tratamiento con litio, de diferentes características.

- Por un lado, se trata de un fármaco con un margen terapéutico estrecho, e intoxicaciones agudas por litio, que pueden ocurrir en el seno de un fracaso renal agudo o no, podrían precipitar clínica neurológica, con obnubilación, confusión, náuseas, y en última instancia convulsiones y coma. También se observarán inversión de

onda T en electrocardiograma. En determinados casos, es necesaria la realización de una o varias sesiones de hemodiálisis [18, 19].

- Por otro lado, el tratamiento con Litio puede inducir a la diabetes insípida nefrogénica. El mecanismo está inducido por resistencia a la hormona antidiurética (ADH). El litio entra en las células principales del túbulo colector, a través de los canales de sodio, y allí se acumula, interfiriendo en la actividad de la ADH para incrementar la permeabilidad al agua. Además, inhibe la expresión de la ciclooxigenasa-2, aumentando la presencia de prostaglandina E2 en la orina. Por mecanismos moleculares, impide la concentración de la orina. El uso continuado de Litio en presencia de síntomas incipientes de diabetes insípida podría llevar a su irreversibilidad. Por ello es importante identificar tempranamente estos síntomas, como la poliuria, polidipsia, o principalmente, la nicturia [20].

- En tercer lugar, destacamos la presencia de NIC tras el tratamiento crónico con Litio. Puede progresar a ERC en estadio terminal, llevando a la necesidad de terapia renal sustitutiva. El principal factor de riesgo es el tiempo de exposición al litio y la dosis acumulativa. El modo de presentación es poco expresivo, sin alteración del sedimento o sólo con mínima proteinuria. Podría acompañarse de quistes que dependieran de los túbulos distal y colector. El deterioro de función renal y evolución a ERC terminal es impredecible, y habitualmente irá acompañado de otros factores que faciliten la progresión, como deshidratación, otros tóxicos o procesos infecciosos. Per se, es infrecuente que lleve a fallo renal terminal [20].

- Por último, destacar que el litio también puede producir acidosis tubular, o ser causa de síndrome nefrótico [20].

4.3. NEFROPATÍA POR ANALGÉSICOS

La nefropatía por analgésicos ha supuesto históricamente una causa frecuente de NIC y ERC, provocando necrosis papilar en los casos de ingesta crónica y de larga evolución [21, 22].

Se asocia a personas adultas, de más de 45 años, con patologías dolorosa crónica previa, que es el precipitante de que sean usuarias de estos fármacos [21, 22].

Hemos visto que los AINE pueden dañar el tejido renal por varias vías. Al combinarse con otros analgésicos, de distintos grupos, pueden producir degeneración nuclear de células intersticiales, creación de matriz intersticial anormal e incremento del colágeno. La necrosis papilar podría ser el resultado de metabolitos activos de los fármacos, o de la acumulación de fosfolípidos en la papila, produciendo daño renal a largo plazo [22].

4.4. NIC POR OTROS FÁRMACOS

Como se ha dicho, las nefritis intersticiales son fenómenos de inmunología inducidos por determinados agentes agresores. Estamos viendo las causas más frecuentes y descritas en la literatura, pero prácticamente cualquier fármaco es potencialmente inductor de hipersensibilidad, tanto a nivel sistémico como renal. Además de los ya mencionados, otros fármacos que producen daño renal a largo plazo son:

- Los inhibidores de la bomba de protones: pueden producir tanto fracaso renal agudo como ERC a través de mecanismos de NIC. Son fármacos ampliamente usados en la población general, a nivel mundial. Se trata de una reacción idiosincrática de hipersensibilidad. Se cree que en su patogenia influye un mecanismo inmunológico mediado por haptenos. Puede haber polimorfismos en el metabolismo del fármaco, por acción de genes del sistema enzimático CYP-2C19, que deriven en mayores niveles plasmáticos del fármaco [9, 12, 15].
- Fármacos inmunosupresores como la Ciclosporina A y el Tacrólimus, usados en el trasplante de órganos sólidos y otras enfermedades

autoinmunes, pueden inducir a nefrotoxicidad crónica, si no se encuentran en los niveles apropiados. Producen atrofia tubular, lesiones vasculares y fibrosis intersticial [23].

- La nefropatía por hierbas chinas, una NIC inducida por unas hierbas usadas para adelgazar, procedentes de China y de curso ilegal, pueden producir fibrosis intersticial y atrofia tubular, así como carcinomas uroteliales [24].
- Agentes quimioterápicos como el Platino, inducen alteraciones tubulares y fracaso renal agudo y ERC. Hay toxicidad directa sobre las células tubulares, en un fenómeno dosis-dependiente [25].

4.5. NEFROPATÍA POR PLOMO

La exposición al plomo es remarcable en determinadas profesiones, como las relacionadas con la minería, la fundición, el procesado del metal, la construcción, los pintores, fontaneros o soldadores. El plomo puede acumularse en el organismo y afectar a varios órganos, particularmente al riñón, aunque actualmente es una patología rara, poco frecuente, debido a los controles laborales que tienen estas profesiones y a la retirada de este componente de los materiales en los que antiguamente se encontraba. Niveles altos de forma aguda inicialmente dañan los túbulos proximales, en asociación con inclusiones intranucleares compuestos por complejos proteína-plomo. Con exposiciones crónicas, la histología mostrará atrofia tubular, fibrosis intersticial y células inflamatorias sin depósito en la inmunofluorescencia, así como hipertrofia arteriolar y glomeruloesclerosis [26].

Estos pacientes tenderán a la hipertensión y a la hiperuricemia. Una excreción urinaria superior a 600 mg/24 horas de plomo nos servirá como diagnóstico. El tratamiento irá destinado a retirar la exposición al plomo. En algunos estudios se ha tratado con un quelante llamado EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), que disminuiría la progresión [26].

4.6. NEFROPATÍA DE LOS BALKANES

La nefropatía de los Balcanes es una patología que cursa con NIC asociada a atipia urotelial, que puede derivar en tumores de pelvis renal y uretra. Es especialmente incidente en los países

de los Balcanes, como Croacia, Rumania, Serbia, Bosnia y Bulgaria. Es una enfermedad lentamente progresiva, y aunque la causa no está del todo demostrada, parece estar asociada a la exposición a ácido aristolóquico, el cual actúa como nefrotóxica. Influyen también factores genéticos. Los datos histológicos serán los típicos de la NIC, unido a hipostenuria y glucosuria. No tiene tratamiento específico, más allá del manejo de la ERC, y en estos casos siempre habrá que estar alerta para identificar los posibles tumores uroteliales que aparezcan [27].

4.7. OTRAS CAUSAS DE NIC

La uropatía obstructiva, las enfermedades linfoproliferativas y mieloma múltiple, la radiación o las enfermedades glomerulares pueden derivar en diversos procesos de inflamación que tendrán como resultado final el desarrollo de una NIC. La hiperuricemia puede inducir reacciones inflamatorias a nivel del intersticio renal, así como depósito de cristales de ácido úrico [28].

ANEXO ABREVIATURAS

ADH: hormona antidiurética
 AINE: antiinflamatorios no esteroideos
 ARA-II: antagonista del receptor de la Angiotensina II
 CMV: Citomegalovirus
 EDTA: ácido etilendiaminotetraacético
 ERC: Enfermedad Renal Crónica
 FRA: Fracaso Renal Agudo
 IECA: inhibidor de la enzima convertidora de Angiotensina
 IgG: Inmunoglobulina G
 IL-18: Interleucina 18
 KIM-1: Kidney Injury Molecule 1
 L-FABP: Liver-type fatty acid binding protein
 MMF: Micofenolato Mofetil
 NAG: N-acetil-glucosamida
 NGAL: Neutrófilo gelatinasa asociada a lipocalina
 NIA: Nefritis Intersticiales Agudas
 NIC: nefritis intersticial crónica
 NTA: Necrosis Tubular Aguda
 TINU: síndrome de nefritis intersticial con uveítis

BIBLIOGRAFÍA

- Ronco, C., R. Bellomo, and J.A. Kellum, *Acute kidney injury*. Lancet, 2019. **394**(10212): p. 1949-1964.
- Rodríguez, P. and R. Pérez, *Patología renal producida por fármacos.*, in *Nefrología Clínica.*, E.M. Panamericana, Editor. 2014.: Madrid: p. 935-940.
- Oliva-Damaso, N., E. Oliva-Damaso, and J. Payan, *Acute and Chronic Tubulointerstitial Nephritis of Rheumatic Causes*. Rheum Dis Clin North Am, 2018. **44**(4): p. 619-633.
- Sladen, R.N. and D. Landry, *Renal blood flow regulation, autoregulation, and vasomotor nephropathy*. Anesthesiol Clin North Am, 2000. **18**(4): p. 791-807, ix.
- González, E., *Nefropatías Intersticiales.*, in *Hernando. Nefrología Clínica.*, E.M. Panamericana, Editor. 2014: Madrid. p. 625-635.
- Kane-Gill, S.L. and S.L. Goldstein, *Drug-Induced Acute Kidney Injury: A Focus on Risk Assessment for Prevention*. Crit Care Clin, 2015. **31**(4): p. 675-84.
- González, E., et al., *Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis*. Kidney Int, 2008. **73**(8): p. 940-6.
- Appel, G.B., *The treatment of acute interstitial nephritis: More data at last*. Kidney Int, 2008. **73**(8): p. 905-7.
- Praga, M., et al., *Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury*. Nephrol Dial Transplant, 2015. **30**(9): p. 1472-9.
- Cartin-Ceba, R., et al., *Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. Crit Care Res Pract, 2012. **2012**: p. 691013.
- Chapagain, A., et al., *Presentation, diagnosis, and treatment outcome of tuberculous-mediated tubulointerstitial nephritis*. Kidney Int, 2011. **79**(6): p. 671-677.
- Raghavan, R. and S. Shawar, *Mechanisms of Drug-Induced Interstitial Nephritis*. Adv Chronic Kidney Dis, 2017. **24**(2): p. 64-71.
- Praga, M. and E. González, *Acute interstitial nephritis*. Kidney Int, 2010. **77**(11): p. 956-61.
- Kodner, C.M. and A. Kudrimoti, *Diagnosis and management of acute interstitial nephritis*. Am Fam Physician, 2003. **67**(12): p. 2527-34.
- Nast, C.C., *Medication-Induced Interstitial Nephritis in the 21st Century*. Adv Chronic Kidney Dis, 2017. **24**(2): p. 72-79.
- Petejova, N., et al., *Acute toxic kidney injury*. Ren Fail, 2019. **41**(1): p. 576-594.
- Preddie, D.C., et al., *Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2006. **1**(4): p. 718-22.

18. Oliveira, J.L., et al., *Lithium nephrotoxicity*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2010. **56**(5): p. 600-6.
19. Baird-Gunning, J., et al., *Lithium Poisoning*. J Intensive Care Med, 2017. **32**(4): p. 249-263.
20. Gong, R., P. Wang, and L. Dworkin, *What we need to know about the effect of lithium on the kidney*. Am J Physiol Renal Physiol, 2016. **311**(6): p. F1168-f1171.
21. De Broe, M.E. and M.M. Elseviers, *Analgesic nephropathy*. N Engl J Med, 1998. **338**(7): p. 446-52.
22. Vadivel, N., S. Trikudanathan, and A.K. Singh, *Analgesic nephropathy*. Kidney Int, 2007. **72**(4): p. 517-20.
23. Naesens, M., D.R. Kuypers, and M. Sarwal, *Calcineurin inhibitor nephrotoxicity*. Clin J Am Soc Nephrol, 2009. **4**(2): p. 481-508.
24. Yang, B., et al., *Nephrotoxicity and Chinese Herbal Medicine*. Clin J Am Soc Nephrol, 2018. **13**(10): p. 1605-1611.
25. Karasawa, T. and P.S. Steyger, *An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity*. Toxicol Lett, 2015. **237**(3): p. 219-27.
26. Lin, J.L., et al., *Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes*. N Engl J Med, 2003. **348**(4): p. 277-86.
27. Jelaković, B., et al., *Balkan Endemic Nephropathy and the Causative Role of Aristolochic Acid*. Semin Nephrol, 2019. **39**(3): p. 284-296.
28. Isaka, Y., et al., *Hyperuricemia-induced inflammasome and kidney diseases*. Nephrol Dial Transplant, 2016. **31**(6): p. 890-6.

CAPÍTULO 14

TUBULOPATÍAS

Dra. D^a GABRIELA DEL PILAR GONZÁLEZ ZHINDÓN
Facultativo Especialista en Nefrología
Servicio de Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades tubulares renales constituyen entidades clínicas definidas por anomalías de la función tubular renal.

Las tubulopatías pueden ser simple o complejas, según se afecte el transporte de una o varias sustancias y además se distinguen las tubulopatías hereditarias o primarias de las secundarias a tóxicos, fármacos u otras enfermedades.

Las manifestaciones clínicas depende de la función tubular que se encuentre afectada, cada

entidad tiene una edad de aparición, manifestaciones clínicas y analíticas, gravedad y pronóstico [1].

2. CLASIFICACIÓN DE LAS TUBULOPATÍAS

Las tubulopatías se pueden clasificar por la localización a nivel tubular Tabla 1 [2].

Utilizaremos esta clasificación como estructura de este capítulo, salvo las acidosis tubulares renales que se describirán en conjunto.

Clasificación de las tubulopatías según su localización a nivel tubular	
Tubulopatías Localizadas en el Túbulo proximal.	<ul style="list-style-type: none"> - Glucosuria Renal - Cistinuria - Hipouricemia renal - Raquitismo hipofosfatémico ligado al X - Acidosis tubular próximal tipo II - Acidosis tubular tipo III - Enfermedad de Dent - Síndrome de De Toni-Debré- Fanconi
Tubulopatías localizadas en el asa de Henle	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Bartter - Hipomagnesemia con hipercalciuria y nefrocalcinosis
Tubulopatías localizadas en los túbulos distal y colector	<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Gitelman - Acidosis tubular renal distal (tipo I) - Acidosis tubular renal hiperpotasémica (tipo IV) - Enfermedad de Liddle - Pseudohipoaldosteronismo tipo I - Enfermedad de Gordon - Exceso aparente de mineralocorticoides. - Diabetes insípida Nefrogénica

Tabla 1. Clasificación de las tubulopatías según su localización a nivel tubular (Fuente: elaborado por Dra. D^a Gabriela del Pilar González Zhindón, Facultativo Especialista en Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

3. PRINCIPALES TUBULOPATÍAS LOCALIZADAS EN EL TÚBULO PROXIMAL

3.1. GLUCOSURIA RENAL HEREDITARIA

Es una enfermedad hereditaria que se trasmite por herencia autosómica dominante o recesiva y se define por la aparición de glucosuria debido a la disminución de la reabsorción tubular de glucosa en ausencia de hiperglucemia y otros signos de tubulopatías [3].

Es una enfermedad benigna causada por mutaciones en el gen SLC5A2, que codifica el cotransportador de sodio y glucosa (SGLT2) y participa en la reabsorción de glucosa en el túbulo contorneado proximal dando lugar a un trastorno en el transporte tubular activo de glucosa.

Algunos pacientes presentan poliuria importante, aunque habitualmente es asintomática, excepto durante el embarazo o inanición prolongada cuando puede aparecer deshidratación y cetosis. La alteración se presenta desde la infancia hasta la edad adulta [3].

El diagnóstico se hace habitualmente de forma casual. La glucosuria es muy variable y se observa con glucemias < 180-200mg/dl, por debajo de su umbral tubular. En el diagnóstico se deben excluir glucosurias asociadas a otros defectos tubulares.

No existe tratamiento específico [1, 2]

3.2. CISTINURIA

La cistinuria es la aminoaciduria hereditaria más frecuente, se debe a un defecto tubular proximal e intestinal en la absorción de cistina (dímero de L-cisteína) y de aminoácidos dibásicos (ornitina, lisina y arginina). A nivel del túbulo contorneado proximal se reabsorben mediante el transportador de L-cistina y L- aminoácidos dibásicos: rBAT (subunidad b0, +AT) [4].

Es una enfermedad causada por mutaciones de los genes SLC3A1 y SLC7A9 que codifican, respectivamente el transportador rBAT o la

subunidad, por herencia autosómica dominante o recesiva [1, 2].

La cistina es el menos soluble de los aminoácidos naturales, sobre todo en un pH en orina < 7.4.

El cuadro clínico se caracteriza por las nefrolitiasis repetida de cistina y sus complicaciones (cólico renal, obstrucción urinaria, infecciones e incluso insuficiencia renal) [1, 2].

Para el diagnóstico se considera patognomónico la presencia de cristales de cistina. La determinación normal de cistina en orina es menos de 30 mg/día. La cifra de cistinuria > 250 mg/g de creatinina en orina se asocia con riesgo litiasico. Los cálculos son radiopacos y pueden ser coraliiformes [1, 2].

El tratamiento se basa en la dilución y alcalinización de la orina mediante ingesta elevada de líquidos (1,5-2 lt/m2/día), restricción de sodio, y fármacos que solubilizan la cistina (D-penicilamina o la tiopronina), para prevenir la formación de litiasis. Procedimientos mínimamente invasivos en caso de litiasis ya establecida [1, 2].

3.3. SÍNDROME DE FANCONI O SÍNDROME DE DE TONI-DEBRÉ-FANCONI

El Síndrome de Fanconi o Síndrome de De Toni-Debré-Fanconi consiste en una insuficiencia tubular proximal, sea compleja o parcial, caracterizada por un trastorno de la reabsorción de glucosa, aminoácidos, fosfato y con frecuencia bicarbonato [1, 2].

Su patogenia se explica por un proceso multifactorial causado por un daño enzimático no específico de la célula tubular proximal, con afectación de la función de los transportadores sodio dependientes o por alteración de algún proceso metabólico esencial que afecta a múltiples transportadores simultáneamente [1, 2].

Las causas del síndrome de Fanconi incluyen enfermedades hereditarias y adquiridas, que se describen en la Tabla 2 [3].

Síndrome de Fanconi	
Primarias	Secundarias
<ul style="list-style-type: none"> • Idiopático: <ul style="list-style-type: none"> o Autosómico dominante o Autosómico recesivo o Ligado al sexo (Síndrome de Dent- Friedman) • Asociado a Enfermedades Hereditarias <ul style="list-style-type: none"> o Al nacimiento: Galactosemia, Tirosinemia Tipo I, Enfermedades mitocondriales o En la lactancia: Cistinosis, fructosemia, síndrome Fanconi- Bickel, síndrome de Lowe o En la Niñez: Cistinosis, enfermedad de Dent y enfermedad de Wilson 	<ul style="list-style-type: none"> • Asociado a enfermedades <ul style="list-style-type: none"> o Mieloma Múltiple/disproteinemias o Síndrome Nefrótico o Nefritis intersticial aguda con anticuerpos anti-membrana basal tubular o Trasplante Renal o Enfermedades Malignas • Asociado Medicamentos/tóxicos <ul style="list-style-type: none"> o Tetraciclinas, aminoglucósidos, ifosfamida, 6-mercaptopurina, ranitidina, ácido valproico o Retrovirales: Adenofovir, cidofovir, tenofovir, didadosina o Ácido maleico, lisol, tolueno, paraquat o Nefropatía de las hierbas chinas. o Metales pesados

Tabla 2. Causas de síndrome de Fanconi (Fuente: elaborado por Dra. D^a Gabriela del Pilar González Zhindón, Facultativo Especialista en Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas durante la niñez están dominadas por un retraso en el crecimiento y por lesiones de raquitismo y/u osteoporosis, resistentes al tratamiento con dosis habituales de vitamina D. En el adulto presentan dolores óseos por lesiones de osteomalacia, debilidad muscular o parálisis periódicas por hipopotasemia.

La poliuria es frecuente (por defecto en la capacidad de concentración), al pasar inadvertida en los primeros meses de vida puede ocasionar episodios de deshidratación y fiebre no explicados, además polidipsia y manifestaciones extrarrenales que dependen de la enfermedad a la que se asocie [1, 5, 6].

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por la existencia en el estudio bioquímico de acidosis metabólica hiperclorémica, hipofosfatemia, normocalcemia, normo o hiponatremia, hipopotasemia, hipouricemia, elevación de fosfatasa alcalina. La PTH puede estar normal o alta y 1-25(OH)₂vitD₃ normal o disminuida [1, 2].

En el estudio urinario se evidencia un defecto de concentración urinaria, glucosuria, hipofosfatemia, aumento de la eliminación de sodio y potasio, hiperaminociduria, hiperuricosuria,

proteinuria de bajo peso molecular, y de forma no constante hipercalciuria. Los mecanismos de acidificación urinaria están conservados, pero el umbral de excreción de bicarbonato está disminuido [1, 2].

Tratamiento

La evolución, el pronóstico y el tratamiento depende de la etiología, en las formas primarias el curso clínico suele ser crónico y progresiva hacia la enfermedad renal crónica (ERC) [1, 2, 7].

El tratamiento sintomático incluye bicarbonato, suplementos de vitamina D, sales de fósforo y potasio orales. Además de los tratamientos específicos de cada entidad [1, 2, 7].

4. PRINCIPALES TUBULOPATÍAS LOCALIZADAS EN EL ASA DE HENLE

4.1. SÍNDROME DE BARTTER

El síndrome de Bartter es un trastorno autosómico recesivo con un conjunto característico de anomalías metabólicas que incluye hipopotasemia, alcalosis metabólica e hiperaldosteronismo, con presión arterial normal y falta de respuesta a la angiotensina II. La alcalosis metabólica crónica se mantiene por la pérdida de

ácidos no volátiles y por incapacidad renal de excretar bicarbonato. Tiene una prevalencia de 1 en 1.000.000. Los defectos tubulares en el transporte de cloruro de sodio producen un trastorno clínico que parece similar al observado con la ingesta crónica de un diurético de asa (que simula el síndrome de Bartter) [1].

Las mutaciones de los genes que codifican el transporte de Na⁺, K⁺ y Cl⁻ producen pérdida salina urinaria, con la consiguiente depleción de volumen e hipercalcemia, que secundariamente estimulan el sistema renina-angiotensina-aldosterona [1].

Las características clínicas en pacientes con síndrome de Bartter se generan por un defecto primario en la reabsorción de cloruro de sodio a nivel del segmento grueso del asa de Henle, la disminución del volumen conduce a hiperaldosteronismo secundario. Esto, da como resultado un aumento de las pérdidas urinarias de potasio y la secreción de iones de hidrógeno. Además, el transporte anormal de cloruro de sodio a nivel del segmento grueso del asa de Henle aumenta la excreción renal de calcio y magnesio. Como resultado, la excreción urinaria de calcio es normal o aumentada, y a menudo se desarrolla hipomagnesemia [1].

Tipos de Síndrome de Bartter y Manifestaciones Clínicas

Se distinguen dos formas clínicas principales, el síndrome de Bartter neonatal y el síndrome de Bartter clásico [8].

El síndrome de Bartter neonatal: Tiene una herencia autosómica recesiva. Es una variedad grave de la enfermedad. Los síntomas se inician en el embarazo e incluyen polihidramnios, prematuridad, poliuria fetal y episodios de deshidratación grave, poliuria severa, hipercalcemia, nefrocalcinosis difusa y precoz. Tras el periodo neonatal inmediato el cuadro clínico evoluciona con hipopotasemia y alcalosis metabólica. Sin tratamiento se produce retraso significativo del crecimiento [8].

Según las mutaciones identificadas se subdividen en [8]:

- o **Bartter Tipo I:** Se produce por mutaciones en el gen SLC12A1, que codifica el cotransportador NKCC2 del asa ascendente de Henle.
- o **Bartter tipo II:** Se produce por Mutaciones en el gen KCNJ1, que codifica el canal de potasio ROMK.

- o **Bartter tipo IVA:** Se produce por mutaciones en el gen BSND, que codifica una subunidad de los canales de cloro ClC-Ka y ClC-Kb denominada barttina. Asocia sordera y según la mutación subyacente puede tener una presentación neonatal o clásica.
- o **Bartter tipo IVB:** Se caracteriza por la presencia simultánea de una deleción en el gen CLCNKB y de una mutación en el gen CLCNKA.
- o **Síndrome de Bartter con hipocalcemia AD:** Se produce por mutaciones en el gen CASR que codifica el receptor sensible a calcio. La herencia de este tipo del síndrome es autosómica dominante. Inhibe la actividad del canal ROMK y reduce la reabsorción de ClNa en la rama ascendente del asa de Henle.
- o **Bartter V antenatal transitorio:** Se produce por mutaciones en el gen MAGED2 como causa de una forma ligada a X. Afecta la expresión de los cotransportadores de cloruro de sodio NKCC2 y NCC, caracterizada por un inicio muy temprano de polihidramnios severo y extrema prematuridad que conduce a una alta mortalidad. Todos los síntomas en los pacientes supervivientes con mutaciones MAGED2 se resuelven espontáneamente, en el tercer trimestre de embarazo o unas semanas después del parto prematuro.

El síndrome de Bartter de tipos I, II y IV generalmente se presenta prenatal o neonatalmente. El síndrome de Bartter tipos III y V se caracteriza por síntomas más leves y de inicio más tardía [8]:

- **Síndrome de Bartter típico:** Tiene herencia autosómica recesiva y es conocido como Tipo III. Se produce por mutaciones en el gen CLCNKB, que codifica el canal de cloro ClC-Kb. El cuadro clínico típico se caracteriza por un debut generalmente en los 2 primeros años de vida con afectación general (astenia, malestar, irritabilidad), vómitos y dificultades en la alimentación, poliuria, polidipsia, avidez por la sal, tendencia a la deshidratación, infecciones urinarias y falta de desarrollo ponderoestatural. Nefrocalcinosis y quistes medulares renales [8].

Diagnóstico

Los hallazgos de laboratorio característicos hipocalcemia, alcalosis metabólica constante e hipocloremia, con aumento del sistema

renina-angiotensina-aldosterona. Frecuentemente asocia hiperuricemia, magnesio sérico normal o levemente disminuido [2, 8]

En orina se objetiva defecto de concentración urinaria con pérdida salina y excreciones fraccionales de Na^+ , K^+ y Cl^- elevadas. Además, hipercalcúria (excepto en el tipo III). El gradiente transtubular de potasio está elevado ($\text{GTTK} > 12$). El filtrado glomerular inicialmente está preservado con excepción en algunos casos del tipo 4. Es importante realizar una ecografía renal (nefrocalcinosis-litiasis), audiometría, potenciales evocados auditivos y estudiar la agudeza visual. La sospecha prenatal se realiza por la presencia de polihidramnios, y aumento de la concentración de Cl^- del líquido amniótico [2, 8].

Tratamiento

El tratamiento tiene como objetivo minimizar los efectos de la disminución del volumen extracelular (y el aumento de renina, aldosterona y, en algunos pacientes, prostaglandinas), así como corregir el déficit de volumen y las anomalías electrolíticas. Se recomienda suplementos con cloruro potásico (1-3 mEq/kg/día) necesarios para mantener a los pacientes asintomáticos y suplementos de magnesio y calcio en los casos en que es necesario [2, 8].

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son un componente esencial de la terapia como la indometacina (1-5 mg/kg/día dependiendo del tipo) por su efecto inhibitorio de la síntesis de prostaglandinas, constituyen los fármacos de elección pero deben evitarse hasta las 4-6 semanas de vida en el Bartter neonatal por riesgo de enterocolitis necrosante [2, 8].

Fármacos que bloquea el intercambio de sodio-potasio en el túbulo distal como espironolactona, eplerenona o amilorida, disminuyen la pérdida renal de potasio. Las tiazidas reducen el calcio urinario y la nefrocalcinosis [2, 8].

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) reducen la producción de angiotensina II y aldosterona y pueden ser una terapia complementaria útil. El trasplante renal corrige las anomalías de transporte en el síndrome de Bartter, y no se ha descrito recurrencia en el trasplante. Si se realiza un diagnóstico prenatal y el polihidramnios es grave se puede tratar con AINE hasta la semana 31 y posteriormente

drenaje intermitente de líquido amniótico si es preciso [2, 8].

5. PRINCIPALES TUBULOPATÍAS LOCALIZADAS EN LOS TÚBULOS DISTAL Y COLECTOR

5.1. ENFERMEDAD DE GITELMAN

Es una tubulopatía autosómica recesiva causada por la mutación del gen *SLC12A3* que codifica el cotransportador NaCl (NCCT) luminal sensible a tiazidas localizado a nivel proximal del túbulo contorneado distal (TCD). La prevalencia es de 1/50.000. El defecto en la reabsorción de NaCl origina depleción moderada de volumen y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, con hipopotasemia y alcalosis metabólica secundaria. Se evidencia además un aumento de la reabsorción de calcio con hipocalciuria y una disminución en la expresión del canal TRPM6 específico para el magnesio responsable de hipomagnesemia [1, 2, 8, 9].

Manifestaciones Clínicas

Los pacientes pueden estar asintomáticos durante largo tiempo, con síntomas neuromusculares leves en la infancia tardía o juventud. El cuadro típico se presenta con episodios transitorios de debilidad muscular y tetania asociados a hipopotasemia e hipomagnesemia de origen renal sin poliuria. En una minoría de casos puede haber retraso del crecimiento y talla baja. Presión arterial normal o normal-baja. Los síntomas principales son avidez por alimentos salados, además calambres y parestesias. La condrocalcinosis es poco habitual en niños. Además, prolongación del intervalo QT y arritmias. Un marcador de la enfermedad constituye el hallazgo de hipocalciuria [1, 2, 8, 9].

Diagnóstico

En los hallazgos de laboratorio se evidencia alcalosis metabólica con hipopotasemia con EFK elevada, hipomagnesemia con EFMg elevada, hipocalciuria (Cociente $\text{Ca/Cr} < 0,10$ mmol/mmol o calciuria < 1 mg/kg/día), renina y aldosterona elevadas. Es importante establecer el diagnóstico diferencial con el Síndrome de Bartter, con la hipomagnesemia familiar autosómica dominante y con el tratamiento de tiazidas [1, 2, 8, 9].

Tratamiento

El tratamiento constituye una dieta rica en potasio y magnesio o administración de suplementos de cloruro potásico y sales de magnesio. Adicionalmente se puede añadir diuréticos ahorradores de potasio o antagonistas de la aldosterona (amilorida, triamtereno, espironolactona). Evitar fármacos arritmogénicos. Como terapia complementaria se pueden utilizar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Aunque la PGE2 generalmente no está severamente elevada en pacientes con síndrome de Gitelman, los AINE también se han utilizado eficazmente en algunos de estos pacientes. El trasplante de renal corrige las anomalías de transporte en el síndrome de Gitelman y no se evidencia recidiva en el trasplante [1, 2, 9].

5.2. SÍNDROME DE LIDDLE

Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante. Secundaria a mutaciones de los genes SCNN1B y SCNN1G que codifican las subunidades β y γ del canal epitelial de sodio ENaC del túbulo colector cortical ocasionando su activación consecutiva y en consecuencia aumenta la reabsorción tubular de sodio con expansión de volumen intravascular, HTA e inhibición del SRAA lo que origina pérdida renal de potasio y alcalosis metabólica [1, 2].

Manifestaciones clínicas

Se expresa como un síndrome familiar de HTA severa, alcalosis metabólica hipopotasemia y pérdida renal de potasio sugestiva de hiperaldosteronismo, pero con aldosterona disminuida [1, 2].

Los niños presentan poliuria, retraso en el crecimiento y polidipsia. En los casos tardíos HTA crónica y morbilidad cardiovascular [1, 2].

Diagnóstico

En el diagnóstico se evidencia alcalosis metabólica e hipopotasemia. Los niveles de renina y aldosterona se encuentran muy reducidos [1, 2].

Tratamiento

El tratamiento de elección son los diuréticos como triamtereno o amilorida además restricción dietética de sodio [1, 2].

5.3. DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA

La diabetes insípida nefrogénica (DI nefrogénica) se caracteriza por una disminución en la capacidad de concentración urinaria que resulta de la resistencia a la acción de la hormona anti-diurética (ADH) del túbulo colector [1, 4, 10].

Para entender el mecanismo fisiopatológico es importante conocer el proceso de reabsorción del agua en los túbulos renales que se producen en primer lugar por el gradiente osmolar entre la médula renal hipertónica y la orina hipotónica originado por la reabsorción salina del agua en la porción gruesa del asa de Henle. En segundo lugar, específicamente a través de la acuaporina 2 (AQP-2) en el túbulo colector, la AQP-2 es un canal de agua en respuesta a la vasopresina u hormona antidiurética (ADH). La hipovolemia o la hipernatremia estimula la ADH que se une al receptor 2 de arginina-vasopresina (AVPR2) con ello se activa una cascada de señalización por el adenosinmonofosfato cíclico (AMPC) produciendo la salida de la AQP2 a la membrana luminal y forma un canal permeable al agua [1, 4, 10].

Tipos de DI Nefrogénica y Manifestaciones Clínicas

Puede ser de causa hereditaria o secundaria.

En cuanto a las de origen hereditario se subdividen en [2, 10, 11]:

- **Tipo 1:** La más frecuente, se produce en el 90 % de casos y se debe a las mutaciones en el gen AVPR2 con herencia recesiva ligada al cromosoma X que codifica el receptor V2 de la ADH, la enfermedad severa afecta a varones.
- **Tipo 2:** Se produce en un 10% por Mutaciones del gen que codifica la aquaporina 2 (AQP2) que codifica el canal AQP-2 con herencia autosómica recesiva o autosómica dominante, por lo que afecta a niños de ambos sexos.

Las de origen secundario se producen por pérdida del gradiente osmótico y lesión tubular por reducción en la expresión de AQP2 en la médula renal, y se deben a [2, 10, 11]:

- **Anomalías metabólicas:** Hipercalemia e hipopotasemia.
- **Fármacos:** Litio, anfotericina B, tetraciclinas, foscarnet.

- **Enfermedades nefrourológicas:** Displasia renal, uropatía obstructiva, nefropatía por analgésicos, pielonefritis crónica, nefronoptisis, tubulopatías hereditarias (cistinosis, síndrome de Bartter, exceso de mineralocorticoides).

Las causas secundarias más comunes de resistencia a ADH en adultos son la ingestión crónica de litio e hipercalcemia. Las causas adquiridas son al menos parcialmente reversibles con el cese del fármaco infractor o la corrección de la hipercalcemia [2, 10, 11].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas en la DI nefrogénica de causa hereditaria presentan en el período neonatal polihidramnios, pero el peso neonatal es normal. En las primeras semanas de vida presenta poliuria, irritabilidad, hipostenuria, fallo de medro, polidipsia secundaria con avidez para la succión y vómitos frecuentes. Además, deshidratación, fiebre y estreñimiento [1, 2, 12, 13].

La sintomatología en los niños mayores se caracteriza por nicturia, enuresis y poliuria que en casos graves puede ocasionar megavejiga, megauréter e hidronefrosis no obstructiva. El retraso psicomotor mejora con el tratamiento precoz [1, 2, 12, 13].

Diagnóstico

Para el diagnóstico se debe confirmar la presencia de poliuria, lo ideal es evaluar el volumen de orina de 24 horas, además la osmolalidad de la orina, sodio, potasio, cloruro, creatinina, nitrógeno de urea y glucosa en la muestra de 24 horas. En los niños que no tienen una ingesta adecuada de agua se evidencia la osmolalidad plasmática y iones (sodio -cloro) elevados mientras que la osmolalidad urinaria es inferior a la plasmática (< 200 mOsm/kg) con falta de respuesta en la prueba de concentración con desmopresina [1, 2, 12, 13].

El diagnóstico diferencial se establece con la diabetes insípida central cuantificando los niveles de ADH y la respuesta a la desmopresina (análogo de la ADH) que aumenta la osmolalidad urinaria (> 800 mosm/kg) en la diabetes insípida central mientras que en la DI Nefrogénica no se obtiene respuesta (< 200 mOsm/kg). Es importante también identificar si la DI Nefrogénica es de origen secundario [1, 2, 12, 13].

Tratamiento

El tratamiento consiste en garantizar la reposición de las pérdidas urinarias a través del aporte adecuado de líquidos. En lactantes puede precisarse el uso de sonda nasogástrica o gastrostomía [1, 2, 12, 13].

Para disminuir las pérdidas urinarias en pacientes con DI nefrogénica se debe realizar una dieta baja en sal y proteínas, además se puede utilizar diuréticos y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Es conveniente una dieta hiposódica y con baja carga osmolar evitando así las pérdidas de agua por diuresis osmótica [1, 2, 12, 13].

En los lactantes es importante un diagnóstico precoz para evitar retraso físico y mental que resulta de episodios repetidos de deshidratación e hipernatremia. En los niños, y en adultos con poliuria sintomática que persiste a pesar de una dieta baja en solutos, se recomienda comenzar con un diurético tiazídico. Los diuréticos tiazídicos en combinación con una dieta baja en solutos pueden disminuir el grado de poliuria en pacientes con DI Nefrogénica [1, 2, 12, 13].

Si la producción de orina se reduce insuficientemente la amilorida junto con los diuréticos tiazídicos es eficaz. Disminuyen la poliuria por estímulo del SRAA que promueven la reabsorción de sodio y agua a nivel proximal. Además, se puede utilizar los antiinflamatorios no esteroideos (indometacina) si no hay contraindicación, su eficacia depende de la inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales. [1, 2, 12, 13].

6. ACIDOSIS TUBULAR RENAL

La acidosis tubular renal (ATR) se caracterizan por un síndrome clínico de acidosis metabólica por un defecto en la reabsorción tubular de bicarbonato y/excreción de ion hidrógeno. Las causas más frecuentes varían según el tipo de ATR, pueden ser:

- Acidosis Tubular Renal Distal (Tipo I)
- Acidosis Tubular Renal Proximal (Tipo II)
- Acidosis Tubular Renal Mixta (Tipo III)
- Acidosis Tubular Renal Hiperpotasémica (IV)

6.1. ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL TIPO I

Es un trastorno poco frecuente sobre todo en adultos. El defecto primario es la acidificación distal alterada [4].

En las células intercaladas tipo α del túbulo colector cortical se produce la acidificación de la orina. La secreción de ion hidrógeno se realiza a través de la ATPasa vacuolar, la función de esta ATPasa está influida por la electronegatividad generada en la luz tubular por el transporte simultáneo de sodio en el túbulo colector.

También puede ser secretado el H^+ por una segunda ATPasa (H^+/K^+ -ATPasa) que intercambia H^+ por K. El bicarbonato formado a nivel intracelular sale de la célula por una proteína transportadora, proteína banda 3 de eritrocitos (AE1), mediante un mecanismo de transporte eléctricamente neutro de intercambio Cl^-/HCO_3^- [4].

Tipos del ATR I y Manifestación clínicas

LA ATR I pueden ser primarias o secundaria se describen en la Tabla 3

Acidosis Tubular Renal Distal Tipo I	
Primarias	Secundarias
<ul style="list-style-type: none"> - Esporádica - Hereditaria: <ul style="list-style-type: none"> o Autosómica dominante. o Autosómica recesiva (Con o sin sordera nerviosa) 	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades genéticas (osteoporosis, eliptocitosis hereditaria, síndrome de Ehlers- Danlos) - Enfermedades Adquiridas (Autoinmunitarias, trasplante renal, hipertiroidismo, malnutrición) - Fármacos y tóxicos (anfotericina B, litio, amilorida, tolueno)

Tabla 3. Tipos de ATR Distal (Fuente: elaborado por Dra. D^a Gabriela del Pilar González Zhindón, Facultativo Especialista en Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

ATR distal primaria: Con carácter hereditario es más común en niños, puede ser permanente (más frecuente) y transitoria (síndrome de Lightwood). Se producen por mutaciones en varios genes, entre ellos [2, 6, 14]:

- **Gen ATP6V1B1:** Codifica la subunidad B1 de la H^+ -ATPasa localizadas en las células α -intercaladas y células cocleares, con herencia autosómica recesiva asociado a sordera neurosensorial.
- **Gen ATP6V0A4:** Codifica la subunidad $\alpha 4$ de la H^+ -ATPasa, de aparición tardía con herencia autosómica recesiva con o sin asociación a sordera neurosensorial.
- **Gen SLC4A1:** Codifica el intercambiador basolateral AE1 (Cl^-/HCO_3^-) de las célula α -intercalada del TCC, con herencia autosómica dominante (más frecuente) o recesiva.
- **Gen ATP6N1B:** Codifica la unidad accesoria no catalítica de la bomba de protones.

ATR distal secundarias: Más frecuentes, existe un defecto en la nefrona distal para generar o aumentar la electronegatividad intratubular con alteraciones en la llegada o transporte de sodio lo que produce una dificultad para la salida de H^+ y

K^+ observándose hiperpotasemia. Las principales causas en adultos son las enfermedades autoinmunes (Síndrome de Sjögren y artritis reumatoide) e hipercalcemia [2, 6, 14].

Las manifestaciones clínicas en las primeras semanas de vida son vómitos, poliuria, deshidratación y falta de ganancia de peso. En ocasiones la única anormalidad clínica conforme progresa la edad del niño es la falla del crecimiento. Hipoacusia neurosensorial precoz o tardía según el defecto genético. Además, puede aparecer debilidad muscular, episodios de parálisis flácida o raquitismo. En la adolescencia o edad adulta se presenta en forma de litiasis, nefrocalcinosis y dolores óseos o articulares que son consecuencia de la osteomalacia [2, 6, 14].

Diagnóstico

El diagnóstico se establece bioquímicamente por acidosis metabólica hiperclorémica, hipopotasemia/normopotasémica, aniónico (anión gap) normal y moderada hiponatremia. Inicialmente el filtrado glomerular es normal, pero puede progresar a enfermedad renal crónica en los casos mal controlados [2].

En el análisis de orina se evidencia un pH urinario superior a 5,5 a pesar de la acidosis sistémica, hiato aniónico urinario es positivo y la excreción urinaria de acidez titulable y amonio es negativa. La concentración de amonio en la orina puede estimarse calculando una brecha aniónica en la orina o una brecha osmolal en la orina. Además, hipercalciuria e hipocitraturia que aumentan el riesgo de nefrocalcinosis. Aumento de la secreción de prostaglandina E2 y aldosterona [2].

Pruebas de estímulo: Para valorar la capacidad de acidificación renal.

• **Prueba con estímulo combinado de bicarbonato sódico y acetazolamida:** Es la prueba más sencilla y la que mejor estudia la capacidad de acidificación distal. Se puede realizar también solo con bicarbonato o acetazolamida en ese caso la dosis es el doble. Consiste en administrar bicarbonato vía oral a dosis de 2 mEq/ kg y acetazolamida 0.5g /1.73 m², normalmente la pCO₂ urinaria se eleva si existe una adecuada secreción distal de H⁺. Es importante que la concentración urinaria de bicarbonato sea superior a 80 mEq/I para considerar la prueba válida. La pCO₂ medida es superior a 70 mmHg, en condiciones normales [2].

Tratamiento

El tratamiento consiste en compensar la producción endógena de H⁺ mediante la administración de bicarbonato (sodio/potásico) y/o citrato potásico en cantidad suficiente. El objetivo de la terapia alcalina es lograr una concentración sérica normal de bicarbonato (22 a 24 mEq / L) [7, 15].

Los adultos o niños mayores requieren aproximadamente 1-3 mEq/ kg/día de bicarbonato. En lactantes o niños pequeños pueden requerir mayor dosis [7, 15].

En la RTA distal, la corrección de la acidosis disminuye la pérdida renal de potasio y la hipocalcemia, a menudo estabiliza o revierte la nefrocalcinosis, reduce la frecuencia de cálculos renales de calcio y puede mejorar la osteoporosis. Además de normalizar el crecimiento en los niños [7, 15].

6.2. ACIDOSIS TUBULAR RENAL PROXIMAL (TIPO II)

La ATR proximal (ATR tipo II) está causada por un defecto tubular de la reabsorción del bicarbonato, con mecanismos de acidificación distal preservados. Se debe a una disminución del umbral renal normal de excreción del bicarbonato (26 mEq/L adulto) [1, 2, 6, 14].

Tipos de ATR II y Manifestaciones Clínicas

LA ATR II pueden ser primarias o secundaria y raramente es una entidad no asociada a otra anomalía tubular (Tabla 1) [1, 2, 6, 14].

Existe una forma de origen genético de herencia AR causada por mutaciones homocigotas en el gen SLC4A4, que codifica el transportador basolateral Na⁺-HCO₃⁻, que también se expresa en la membrana corneal. Se observa con más frecuencia en asociación con una disfunción tubular proximal múltiple en el contexto un síndrome de Fanconi [1, 2, 6, 14].

Acidosis Tubular Renal Proximal Tipo II	
Primarias	Secundarias
<ul style="list-style-type: none"> - Esporádica (Transitoria) - Hereditaria: <ul style="list-style-type: none"> o Autosómica dominante (aislada). o Autosómica recesiva (Asociada anomalías oculares y retraso mental) 	<ul style="list-style-type: none"> - Asociada síndrome de Fanconi. - Enfermedades genéticas (Déficit de vitamina D, síndrome nefrótico, tetralogía de Fallot, trasplante renal, hiperparatiroidismo, síndrome de Leigh) - Fármacos y tóxicos (acetazolamida, tetraciclinas, valproato, etc.)

Tabla 4. Tipos de Acidosis tubular renal proximal (Fuente: elaborado por Dra. D^a Gabriela del Pilar González Zhindón, Facultativo Especialista en Nefrología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza con la existencia de acidosis metabólica hiperclorémica con normopotasemia/ hipopotasemia, anión gap normal, con excreción fraccionada de bicarbonato >15%, anión Gap urinario negativo y mecanismos de acidificación distal indemnes, en ausencia de pérdida intestinal de bicarbonato [2, 15].

Para el diagnóstico se puede realizar una prueba con infusión intravenosa de bicarbonato de sodio a una velocidad de 0.5 a 1 mEq / kg por hora elevando la concentración de bicarbonato sérico hacia la normalidad. El pH de la orina aumentará rápidamente una vez que se exceda el umbral de reabsorción para el bicarbonato. Como resultado, el pH de la orina aumentará por encima de 7.5 y la excreción fraccionada de bicarbonato (FEHCO₃) excederá del 15 al 20 por ciento. En pacientes con RTA distal, el pH de la orina se mantendrá estable y la excreción fraccionada de bicarbonato seguirá siendo inferior al 3 por ciento [2, 15].

Tratamiento

El tratamiento de la RTA proximal varía dependiendo de si el defecto es genético o adquirido y si la acidosis es un trastorno aislado o está asociado con una disfunción generalizada del túbulo proximal [2, 15].

El tratamiento consiste en dosis elevadas de bicarbonato (citrato), hasta 10-20 mEq/kg/24 horas repartidas cada 2-4 horas. Las tiazidas pueden disminuir la dosis requeridas de álcalis ya que aumentan la reabsorción de bicarbonato en el túbulo proximal al reducir el volumen extracelular. Sin embargo, los diuréticos tiazídicos también aumentarán las pérdidas de potasio en la orina. Un diurético ahorrador de potasio (amilorida o espironolactona) puede reducir la necesidad de suplementos de potasio [2, 15].

Las dosis de bicarbonato, hidroclorotiazida, potasio y diurético ahorrador de potasio deben ajustarse con base en mediciones semanales de electrolitos hasta que se logren los objetivos. [2, 15].

6.3. ACIDOSIS TUBULAR RENAL DISTAL TIPO III

La ATR renal combinada proximal y distal (tipo III) constituye un síndrome autosómico

recesivo raro consecuencia de mutaciones en el gen CA2 que codifica la anhidrasa carbónica II, con características de acidosis tubular distal como proximal. Los pacientes presentan osteopetrosis, calcificación cerebral y retraso mental [1, 2, 14].

6.4. ACIDOSIS TUBULAR RENAL HIPERPOTASÉMICA (TIPO IV)

Es otra forma de acidosis tubular renal, la alteración principal es la disminución de la secreción de aldosterona o la resistencia a la aldosterona a nivel tubular. La aldosterona actúa aumentando el número de canales de sodio abiertos de las células principales en el TCC, lo que aumenta la reabsorción de sodio. Creando un gradiente eléctrico que favorece la secreción de potasio celular a través de los canales de potasio. Además, existe un defecto en la reabsorción de bicarbonato (menor que el de la ATR proximal) y en la secreción de H⁺, con disminución de la excreción de amonio a nivel urinario. Es la más frecuente, se caracterizan por acidosis metabólica e hiperpotasemia [1].

No se ha descrito formas primarias. Se asocia [1]:

- A diversas patologías (pseudohipoaldosteronismos, lupus eritematoso sistémico, hipoaldosteronismo hiporreninémico, uropatía obstructiva, drepanocitosis, nefropatía diabética, hiperplasia suprarrenal congénita con pérdida salina, etc.)
- A casos de hipoaldosteronismo y pseudohipoaldosteronismo (asociado con mayor frecuencia con diabetes y enfermedad renal crónica).
- A fármacos (trimetoprima, anticalcineurínicos, IECA, ARA II, heparina entre otros).

Las manifestaciones clínicas son acidosis metabólica hiperclorémica, hiperpotasemia con hialto aniónico urinario positivo e hiperaldosteronismo [1].

Diagnóstico

En los pacientes con sospecha de hipoaldosteronismo se debe descartar cualquier medicamento o enfermedad que pueda afectar la liberación de aldosterona. Las diferentes causas del hipoaldosteronismo pueden diferenciarse mediante la medición de la actividad de la renina plasmática, la aldosterona sérica y el cortisol sérico. Estas

pruebas deben realizarse después de la administración de un diurético de asa, lo que aumentará la liberación de renina y aldosterona en individuos normales. Tras sobrecarga ácida con furosemina se evidencia una correcta acidificación pH <5.5, sin embargo, son incapaces de aumentar la excreción urinaria de pCO₂ en situaciones de acidosis. Los niveles plasmáticos de renina y aldosterona están disminuidos. En el análisis de orina los niveles de amonio están bajos [2].

Tratamiento

El tratamiento consiste en suplementos de bicarbonato (citrato), suspender todos los fármacos que retienen potasio, administrar resinas de intercambio iónico y diuréticos (diurético de asa o de tipo tiazida). Fludrocortisona si existe hipoadosteronismo [2, 5].

ANEXO ABREVIATURAS

AD: autosómico dominante
 ADH: hormona antidiurética
 AE1: proteína banda 3 de eritrocitos
 AINEs: antiinflamatorios no esteroideos
 AMPc: adenosinmonofosfato cíclico
 AQP2: acuaporina 2
 ARA II: antagonista del receptor de angiotensina II
 ATR: acidosis tubular renal
 AVPR2: receptor 2 de arginina-vasopresina
 Cl: cloro
 CO₂: dióxido de carbono
 DI: diabetes insípida
 ECA: enzima convertidora de angiotensina
 EFK: excreción fraccional de potasio
 ERC: enfermedad renal crónica
 FEHCO₃: excreción fraccionada de bicarbonato
 HCO₃⁻: bicarbonato
 HTA: hipertensión arterial
 K: potasio
 Na: Sodio
 NaCl: cloruro de sodio
 NCCT: cotransportador NaCl
 PTH: parathormona/hormona paratiroidea
 RTA: acidosis tubular renal
 SGLT2: cotransportador de sodio y glucosa
 SRAA: sistema renina angiotensina
 TCC: túbulo colector cortical
 TCD: túbulo contorneado distal

BIBLIOGRAFÍA

1. Arias, A. and E. Lamas, *Nefrología Clínica*, in *Hernando Avendaño.*, S.A.E.M. Panamericana, Editor. 2013, M. Arias: Madrid.
2. García-Nieto, V. and M.I. Luis-Yanes, *El nefrólogo y la litiasis renal: ¿La toma o la deja?* Nefrología (Madrid), 2013. **33**(2): p. 155-159.
3. Santer, R. and J. Calado, *Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target*. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. **5**(1): p. 133-41.
4. Alexander, R.T. and H. Dimke, *Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium*. Am J Physiol Renal Physiol, 2017. **312**(6): p. F998-f1015.
5. Akin, D. and S. Ozmen, *Type 4 renal tubular acidosis in a patient with lupus nephritis*. Iran J Kidney Dis, 2014. **8**(1): p. 73-5.
6. Rodríguez Soriano, J., *Renal tubular acidosis: the clinical entity*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(8): p. 2160-70.
7. Goldfarb, D.S., *Refining Diagnostic Approaches in Nephrolithiasis: Incomplete Distal Renal Tubular Acidosis*. Clin J Am Soc Nephrol, 2017. **12**(9): p. 1380-1382.
8. Besouw, M.T.P., R. Kleta, and D. Bockenhauer, *Barter and Gitelman syndromes: Questions of class*. Pediatr Nephrol, 2019.
9. Cavanaugh, C. and M.A. Perazella, *Urine Sediment Examination in the Diagnosis and Management of Kidney Disease: Core Curriculum 2019*. Am J Kidney Dis, 2019. **73**(2): p. 258-272.
10. Lu, H.A., *Diabetes Insipidus*. Adv Exp Med Biol, 2017. **969**: p. 213-225.
11. Servais, A., *[Renal toxicity of lithium]*. Nephrol Ther, 2019. **15**(2): p. 120-126.
12. Bockenhauer, D. and D.G. Bichet, *Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus*. Nat Rev Nephrol, 2015. **11**(10): p. 576-88.
13. Christ-Crain, M., *EJE AWARD 2019: New diagnostic approaches for patients with polyuria polydipsia syndrome*. Eur J Endocrinol, 2019. **181**(1): p. R11-r21.
14. Kurtz, I., *Renal Tubular Acidosis: H(+)/Base and Ammonia Transport Abnormalities and Clinical Syndromes*. Adv Chronic Kidney Dis, 2018. **25**(4): p. 334-350.
15. Bouzidi, H., et al., *[Inherited tubular renal acidosis]*. Ann Biol Clin (Paris), 2011. **69**(4): p. 405-10.

LITIASIS RENAL. ASPECTOS MÉDICO-METABÓLICOS

Dra. D^a. GUADALUPE TABERNERO

Responsable de la Unidad de Hospitalización de Trasplante Renal
del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Profesora Asociada de Ciencias de la Salud (Facultad de Medicina)
de la Universidad de Salamanca

Facultativo Especialista en Nefrología, en área de Trasplante Renal y
Trasplante Renal y Páncreas

Doctora investigadora del Instituto Biomédico de Salamanca (IBSAL)

1. INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Las litiasis urinarias o también llamados cálculos renales («piedras» en la terminología popular) son un problema frecuente en Nefrourología y en atención primaria [1]. Los pacientes pueden presentar los clásicos síntomas de dolor tipo cólico y hematuria, estar asintomáticos, o presentar un dolor vago en la zona abdominal, en ambos flancos, náuseas, síndrome o urgencia miccional, y/o dolor en la zona genital. No suele haber peritonismo. La litiasis urinaria puede ser renal o renoureteral, originada en el tracto urinario superior, o litiasis vesical. En este capítulo hablaremos de las litiasis renoureterales o vesicales indistintamente, denominándolas, litiasis urinarias, o cálculos (renales o renoureterales) [2].

En Estados Unidos (EE. UU.), según la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) [3], la prevalencia de litiasis renal ha pasado del 3,8% entre 1976 y 1980 al 8,8% en el periodo comprendido entre 2007 y 2010 (10,6% en hombres versus 7,1% en mujeres). Una situación similar se ha producido en España, donde la prevalencia está entre un 14-16% según los estudios estudio PreLiRenE y estudio PreLiRenA.

Es más frecuente en pacientes con hipertensión. Otros factores de riesgo potenciales para desarrollar esta situación son la Diabetes Mellitus, la obesidad, la gota y también el ejercicio físico intenso (incluyendo los corredores de maratón), ya que puede incrementar la cristaluria y aumentar el riesgo de formación de cálculos en individuos predispuestos [4, 5].

Es habitual que haya antecedentes familiares de litiasis. Las malformaciones anatómicas de la vía urinaria pueden predisponer la formación de litiasis. Influyen para la formación del cálculo factores ambientales, genéticos y dietéticos [6].

Es un problema importante de salud pública, con gran afectación emocional, y con repercusión negativa en la vida laboral y familiar. El alto número de casos con alteración metabólica, la efectividad de las medidas de profilaxis, y la posibilidad de evitar complicaciones hace aconsejable una evaluación clínica y analítica de los pacientes con litiasis. El clínico, debe estar alerta ante esta sintomatología, para realizar un buen diagnóstico diferencial, y en función de esto, iniciar el tratamiento, que puede ser sólo médico, o precisar procedimientos invasivos.

2. ETIOLOGÍA

El 80% de los cálculos que forman las litiasis son de calcio, en su mayoría oxalato cálcico y en menor cantidad, fosfato cálcico. El resto de los cálculos que pueden formar las litiasis, son de ácido úrico, estruvita, o cistina. Algún paciente puede presentar más de un tipo de litiasis a la vez, por ejemplo: oxalato cálcico y ácido úrico [7].

3. ETIOPATOGENIA DE LA FORMACIÓN DE LOS CÁLCULOS RENALES

Para la formación de un cálculo se necesita la sucesión de una serie de etapas que finalizarán en la formación y crecimiento de este [8]:

1. Sobresaturación de la orina
2. Germinación cristalina
3. Aumento de tamaño de las partículas formadas (ya sea por el crecimiento de los cristales o por la agregación de éstos entre sí).
4. Retención de una o varias de las partículas formadas en un túbulo renal, en la pared de una papila o en las vías urinarias. Se trata de la nucleación propiamente de dicho cálculo. A partir del núcleo así formado, el cálculo crece por cristalización local o por aumento de tamaño de los cristales formados por encima del grado de sobresaturación urinaria.

La saturación urinaria puede elevarse hasta permitir la formación espontánea de cristales y finalmente cálculos por algunos de los siguientes mecanismos [8-10]:

- Aumento de la concentración urinaria de los componentes del cristal (calcio, oxalato, fosfato, ácido úrico o cistina) o disminución de la diuresis;
- Modificación del pH urinario. Un pH urinario bajo favorece la formación de cálculos de ácido úrico pues su pK en orina es 5,5. Sin embargo, un pH alcalino favorece la génesis de los de fosfato cálcico.
- Disminución o modificación en los inhibidores urinarios de la cristalización o agregación cristalina.

4. ETIOLOGÍA METABÓLICA DE LA UROLITIASIS

Existen diferentes alteraciones metabólicas que predisponen a la formación de litiasis, como la hipercalcemia, hipercalciuria, hiperoxaluria, hiperuricosuria, hipocitraturia e hipomagnesuria [11]. En este capítulo hablaremos de la hipercalcemia e hipercalciuria, y más brevemente comentaremos algunas nociones sobre el resto.

4.1. HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia puede provocar litiasis en un 15-20% de los pacientes; Si un paciente tiene litiasis e hipercalcemia, debemos sospechar un hiperparatiroidismo, que se confirmará con la determinación de PTH en sangre. Hasta un 70% de los pacientes con hiperparatiroidismo tienen litiasis renal recidivante, bilateral. Es más frecuente en mujeres, a partir de la 5ª década de la vida. Otras causas de hipercalcemia con litiasis son la sarcoidosis y la intoxicación por vitamina D [9].

4.2. HIPERCALCIURIA

La hipercalciuria idiopática se define por un aumento mantenido en la eliminación urinaria de calcio, **en ausencia de hipercalcemia** y de otras causas conocidas de hipercalciuria [12]. Es la causa más frecuente de litiasis renal tanto en la edad pediátrica como en la adulta (alrededor del 40% en series de niños y del 60% en las de adultos). La hipercalciuria idiopática es una de las anomalías metabólicas más frecuentes en el ser humano, de tal modo que se han descrito tasas de prevalencia en población sana, según los países, entre 0.6 y 12.5% [13]. Tiene una herencia autosómica dominante y algunos artículos han descrito alteraciones genéticas en las regiones cromosómicas 9q33.2-q34.2 and 1q23-q24 [14, 15].

Actualmente la fisiopatología de la hipercalciuria idiopática no se conoce adecuadamente, ni tampoco la causa final que origina la misma. Antiguamente, se reconocían tres subtipos de

hipercalcemia según el mecanismo fisiopatológico subyacente. Para ello se utilizaba el test de *Pack* [7, 16] que ha quedado en desuso. Actualmente, se considera que la hipercalcemia idiopática tiene un triple origen simultáneo: intestinal, renal y óseo inicialmente [17], se sospechó que la hipercalcemia idiopática era de origen renal, pero una vez que se constató que los niveles de PTH eran normales se descartó dicho origen. La hipercalcemia se ocasionaría, por tanto, por un incremento de resorción ósea y reabsorción intestinal de calcio debido a la acción del calcitriol. Una dieta rica en sal o en proteínas acrecentaría, por otra parte, la calciuria [7].

Las manifestaciones de la hipercalcemia dependen de la edad. En adultos, la presentación más habitual es como un cólico nefrítico. Puede existir microhematuria como consecuencia de la hipercalcemia. En niños, el signo inicial más frecuente es la hematuria macroscópica, o microhematuria y es más raro que presenten un cólico nefrítico. En ocasiones, puede presentarse como dolor abdominal inespecífico –no cólico–, u orinas turbias con o sin tener infección de orina [7].

El diagnóstico se realiza al comprobar una eliminación urinaria de calcio superior a 4 mg por kg de peso/día en dos muestras de orina consecutivas (válido tanto para adultos como para niños). Pueden aceptarse criterios más clásicos, es decir, más de 300 mg/día en varones y más de 250 mg/día en mujeres. También, puede admitirse el diagnóstico de hipercalcemia con una muestra positiva en orina de 24 horas y un valor elevado del cociente calcio (mg)/ creatinina (mg), en una muestra de orina no recogida en ayunas, superior a 0.20 (por encima de los cuatro años) [9]. Además, como hemos indicado, es preciso haber descartado la presencia de hipercalcemia y de otras causas conocidas de hipercalcemia.

4.2.1. Hipercalcemia absorptiva o intestinal

- **Tipo I** (más severa) (15%): Este tipo es independiente de la cantidad de calcio en la dieta. Calcio y fósforo normal o bajo y PTH normal o baja en sangre. Calcio en orina aumentado, y con una dieta pobre en calcio, eliminan más de 200 mg de calcio al día. Tienen una respuesta exagerada a una sobrecarga oral de calcio [9, 18].
- **Tipo II** (50%): Son consecuencia de un aumento de calcio en la dieta (>1 g de calcio/día con la comida) [9, 18].
- **Tipo III** (5%): Pérdida renal de excesiva de fósforo, que origina hipofosfatemia e incrementa la síntesis de 1.25-hidroxicolecalciferol, aumentando la absorción de Ca en el intestino delgado. Cursa con fósforo sérico inferior a 2.5 mg/dl y calciuria mayor de 200 mg/día en dieta restringida [9, 18].

4.2.2. Hipercalcemia de origen renal

Cursa con calcio normal, fósforo sérico normal, PTH aumentada, e hipercalcemia con una dieta pobre en calcio [12].

En resumen, la hipercalcemia es una anomalía metabólica de origen genético que predispone a la formación de cálculos renales, a la aparición de infecciones urinarias y al desarrollo de osteoporosis. No obstante, existen personas que transmiten la condición a su descendencia pero que son asintomáticas, por lo que creemos que la hipercalcemia no debe ser considerada una enfermedad. Esta es la razón por la que el uso de tratamiento farmacológico debe ser seleccionado y se debe hacer énfasis en el uso de normas dietéticas protectoras.

A continuación, se expondrán dos figuras con el algoritmo diagnóstico de la hipercalcemia con normo o hipercalcemia [7].

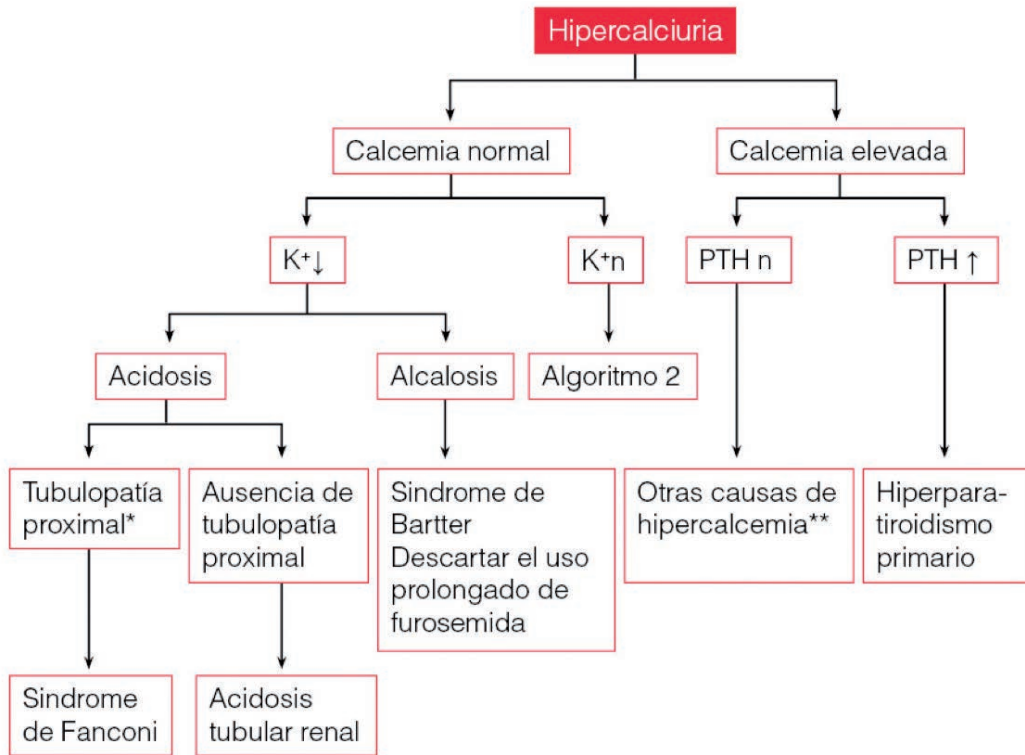


Figura 1: Algoritmo de las causas de Hipercalciuria según los niveles de calcemia. * Glucosuria, hipouricemia, hiperaminociduria, hipofosfatemia; ** Síndrome de Williams, intoxicación por vitamina D, inmovilización, neoplasias, PTH=hormona paratiroidea, K+=potasio (Fuente [7]).

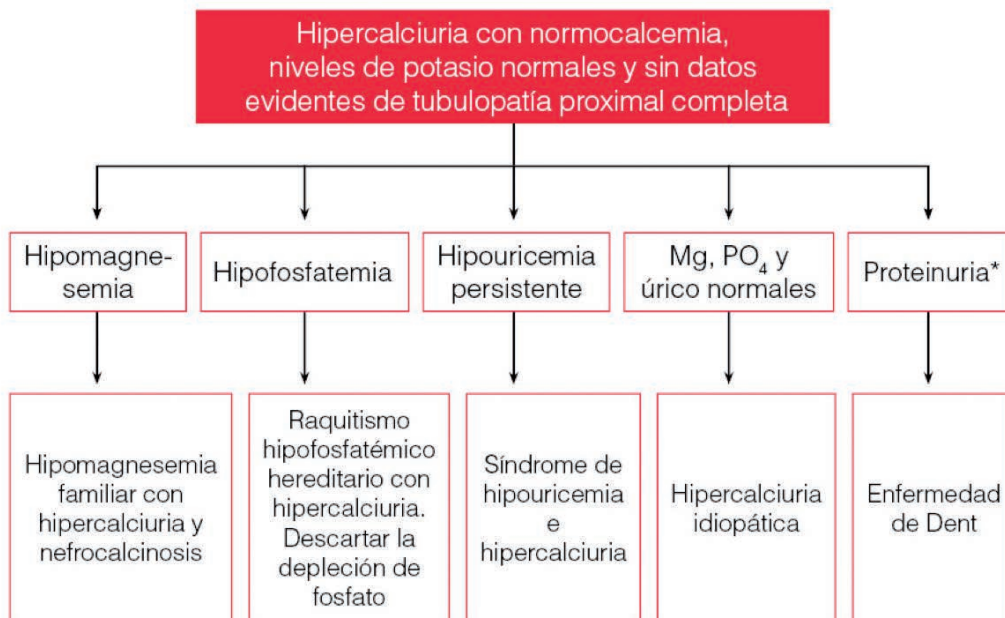


Figura 2. Algoritmo de las causas de hipercalciuria con normocalcemia, niveles de potasio normales y sin datos evidentes de tubulopatía proximal completa. * Proteinuria de bajo peso molecular, hipofosfatemia, hipouricemia (tubulopatía proximal incompleta), litiasis y/o nefrocalcinosis, Mg=magnesio, PO₄=fosfato (Fuente [7]).

4.3. HIPEROXALURIA

Esta alteración metabólica consiste en la eliminación de más de 50 mg/día/1,73 m² de oxalato por la orina. Puede originar litiasis cálcica por hiperoxaluria. En niños, suele utilizarse el cociente oxalato/creatinina en muestra de orina aislada [19].

Existen 3 tipos de hiperoxaluria, la última descubierta recientemente:

- **Hiperoxaluria primaria tipo 1:** es el resultado de tres defectos genéticos bioquímicos de herencia autosómica recesiva en la síntesis endógena del oxalato. La hiperproducción de oxalato en el hígado produce una hiperoxaluria marcada y su depósito en diversos órganos del cuerpo. El tipo 1 se debe al déficit de la alanina glioxilato aminotransferasa. Dado que la sal cálcica del oxalato es muy insoluble, se caracteriza por litiasis recurrente y nefrocalcinosis desde la edad pediátrica, depósitos sistémicos de oxalato e insuficiencia renal crónica. Se identifica por un incremento en la excreción urinaria de oxalato, de ácido glioxílico y de ácido glicólico [20, 21]. El trasplante combinado de hígado y riñón que suele realizarse en la fase de enfermedad renal crónica terminal es curativo. No obstante, en algunos centros se está ensayando el trasplante hepático previo a que la enfermedad renal esté avanzada [22].
- **Hiperoxaluria primaria tipo 2:** esta se produce por déficit de la actividad de la enzima D-glicérico deshidrogenasa. La orina contiene cantidades elevadas de oxalato y de ácido L-glicérico. Los pacientes tienen cálculos de repetición. Es muy rara, aunque es posible la progresión a la insuficiencia renal terminal [23].
- **Hiperoxaluria primaria tipo 3:** esta se produce por mutaciones en el gen DHDPSL que codifica la 4-hidroxi-2-oxoglutarato aldolasa que cataliza el paso final en la ruta metabólica de la hidroxiprolina [24].

4.4. HIPERURICOSURIA

La uricosuria se produce cuando se eliminan más de 800 mg al día de ácido úrico en el hombre y más de 750 mg al día en la mujer [7]. Siempre que haya uricosuria, debemos tener en cuenta los

niveles de ácido úrico en sangre, para determinar si existe más producción de ácido úrico, (que por lo general se acompaña de hipercalcemia), o existe una disminución de su absorción, por lo general con hipouricemia. La hiperuricosuria puede ser de origen entérico (generalmente acompañado de hiperuricemia), por ingesta excesiva de purinas, o bien hiperuricosuria de origen endógeno, en patologías como síndromes mieloproliferativos, psoriasis o tras la administración de quimioterapia de los tumores malignos. Se relaciona con el desarrollo de gota y cursa con hiperuricemia [25].

Se denomina litiasis renal úrica a los cálculos formados por ácido úrico o sus sales, entre los que predomina el urato sódico. Un 25% de los pacientes con gota tendrán litiasis, en especial si se tratan con uricosúricos. Los cálculos de ácido úrico son típicamente redondos y lisos y tienen más probabilidades de eliminarse de forma espontánea que los cálculos de oxalato cálcico. El principal factor para desarrollar una litiasis de ácido úrico será una orina persistentemente ácida (pH < 5) y diuresis escasa [7, 9, 26].

4.5. HIPOCITRATURIA

Se define como la eliminación de citratos inferior a 300 mg/ día. Es habitual en mujeres con litiasis oxalocálcica idiopática. Suele suceder en la acidosis tubular renal y la enfermedad renal crónica. También si ha existido tratamiento con acetazolamida, depleción de potasio, inanición o malabsorción intestinal. En ocasiones está presente en los pacientes con fibrosis quística [9].

4.6. HIPOMAGNESURIA

Se considera hipomagnesuria si la eliminación de magnesio es inferior a 50 mg al día, con dieta libre y sin diarrea. Podría ser de origen dietético. Es una causa rara de litiasis cálcica [27].

Existen otras litiasis de origen metabólico, como pueden ser las tubulopatías (ver capítulo de nefropatías tubulares): la cistinuria, y acidosis tubular renal [28].

La cistinuria se produce si se excreta por orina más de 150-200 mg al día de cistina. Es de origen autosómico recesivo, y se produce por un defecto de absorción intestinal de 4 aminoácidos.

(Cistina, ornitina, arginina y lisina). La cistina no es soluble en el pH habitual de la orina por lo que precipita formando cálculos de baja densidad radiológica. El diagnóstico es fundamentalmente clínico, ya que tiene carácter familiar, inicio precoz y aparición típica de cristales hexagonales en el sedimento urinario, sobre todo en la primera orina de la mañana, que es por lo general, ácida [28].

La acidosis tubular renal se tratará en el capítulo de nefropatías tubulares, y simplemente nombrar la xanturia y la 2,8 dihidroxiadeninuria, como causa rara de enfermedad litiasica [28].

Existen otras litiasis que no son de origen metabólico, como las de causa infecciosa, originadas por infecciones urinarias (más en concreto por bacterias ureolíticas), fundamentalmente *Proteus*, y otras bacterias como *Ureaplasma Urealyticum*, o algunas cepas de *Serratia* o *Klebsiella*, que hidrolizan la urea con liberación de amoníaco y de dióxido de carbono, por lo que aumenta el pH de la orina y se favorece la cristalización, generalmente mixta, de fosfato de amonio y magnesio y de fosfato de calcio. Ocupan las cavidades renales a modo de coral, por eso también se denominan litiasis coraliformes [9].

Se han descrito también litiasis, mucho menos frecuentes, por medicamentos como sulfamidas, aciclovir, triamtereno, tetraciclinas, ceftriaxona y topiramato y por sustancias orgánicas (colesterol, bario y sulfato de calcio-yeso) [9].

5. ESTUDIO DE LOS PACIENTES CON LITIASIS

Como ya se mencionó antes, el diagnóstico de los pacientes con litiasis es fundamentalmente clínico, y generalmente se completa con pruebas de imagen. La litiasis puede manifestarse de diversas formas. El síntoma principal es el cólico nefrítico, pero puede ser asintomática, y/o ser un hallazgo casual en una radiografía de abdomen o una ecografía que se realiza por otro motivo [29].

5.1. CLÍNICA

Una litiasis puede ser la causa de una hematuria, sin ningún síntoma más, aun cuando la hematuria pueda preceder al cólico nefrítico (al

desprenderse el cálculo), siempre teniendo en cuenta que una hematuria puede tener un origen tumoral o infeccioso que habrá que descartar [30].

En ocasiones, y como ya se dijo en la introducción, puede manifestarse como un dolor abdominal vago, difuso, que se irradia a los flancos y a la zona genital. Puede acompañarse de síndrome miccional (tenesmo, polaquiuria, urgencia miccional, escozor miccional al terminar). Puede cursar como un cólico nefrítico, que acaba con la expulsión de la «arenilla». El dolor en esta situación es muy intenso, paroxístico, brusco. En ocasiones puede que haya habido factores desencadenantes previos, como un largo paseo, ingesta masiva de alimentos o de alcohol. En este caso, el enfermo referirá un dolor muy agudo, acompañado en la mayoría de los casos, de cortejo vegetativo asociado (náuseas, vómitos, diaforesis intensa) acompañado habitualmente de palidez y angustia. Tiene una duración variable de entre 20 y 60 minutos, pudiéndose repetir a lo largo de los días, y suele terminar con la expulsión de la arenilla, que proporciona gran alivio al paciente. La puñopercusión renal en los flancos puede ser positiva, uni o bilateralmente [2, 10].

Puede acompañarse de fiebre, complicando la situación clínica, ya que puede ser el inicio de una situación séptica, o provocar una insuficiencia renal aguda obstructiva (por obstrucción de la vía urinaria) con o sin oligoanuria, con hidronefrosis si es mantenida en el tiempo [9, 31].

5.2. DIAGNÓSTICO

Una vez realizada (como a todo enfermo al que nos enfrentemos) la anamnesis, sin olvidar preguntar por los hábitos dietéticos, los antecedentes familiares, el lugar habitual de residencia –por la influencia del clima en esta patología– y la exploración física, las pruebas de imagen recomendadas para el diagnóstico son las siguientes [32]:

- Análisis de sangre
- Análisis de orina
- Radiografía simple de abdomen
- Ecografía renal
- Urografía intravenosa
- Tomografía axial computarizada (TAC).

Análisis de sangre

Se realiza para ver si existe leucocitosis, deterioro de función renal, y si existe alguna otra alteración bioquímica. Es conveniente pedir pruebas de coagulación por si el enfermo precisase algún procedimiento invasivo ya sea diagnóstico o terapéutico [10].

Análisis de orina

Orina recién emitida: Se identificará el pH urinario, la microhematuria, la cristaluria, la

leucocitaria, y si hay o no bacterias. Se puede encontrar un sedimento urinario normal, si no hay obstrucción por el cálculo, o si la obstrucción no es importante. El encontrar cristales aislados no es diagnóstico de litiasis, ni de cólico nefrítico. Posteriormente, se debería solicitar orina de 24 horas. En la práctica clínica suelen determinarse calcio, ácido úrico, oxalato, cistina, citrato y magnesio (Tabla 1) [7, 9].

	Adultos	Niños
Calcio	2,4 ± 0,8 mg/kg/día	2,38 ± 0,7 mg/kg/día
Magnesio	> 50 mg/día	2,10 ± 1,1 mg/kg/día
Ácido úrico	620 ± 75 mg/día	520 ± 147 mg/día/1,73 m ²
Oxalato	< 44mg/día	36,9 ± 13,7 mg/día/1,73 m ²
Citrato	> 300 mg/día	< 8 mg/kg/día
Cistina	< 200 mg/día	

Tabla 1. Valores de referencia de la eliminación urinaria en orina de 24 horas de las principales anomalías metabólicas causantes de cálculos (Fuente [7]).

Radiografía simple de abdomen

La radiografía de abdomen debe ser la primera prueba diagnóstica que solicitar cuando nuestra sospecha clínica nos hace sospechar que el paciente tiene un cálculo. Si no se ve porque el cálculo es pequeño o radiotransparente, solicitaríamos el resto de las pruebas previamente mencionadas [10, 33].

La radiografía de abdomen debe realizarse desde las últimas costillas hasta la sínfisis del pubis. Un cálculo radiopaco puede ser confundido con en la radiografía simple de abdomen, con gas, calcificaciones vasculares, flebolitos, o estructuras óseas, o no verse por características del paciente (obesidad, escoliosis) [10, 33].

En la radiografía abdominal puede observarse el cálculo, si éste es radio-opaco (compuesto fundamentalmente de calcio) pero no se verá si es radiotransparente (ácido úrico, cistina). Los cálculos ligeramente radio-opacos son habitualmente de cistina, fosfato amónico magnésico (estruvita) o ácido úrico con cantidades variables de calcio. Los cálculos mixtos, con estratos alternativos opacos y claros, sugieren una litiasis mixta úrico-cálcica. Los cálculos radiotransparentes

están compuestos de ácido úrico/uratos, xantina, 2,8 dihidroxiadenina o son causados por medicamentos (indinavir, sulfamidas, glafenina, y otros). Por último, los cálculos coraliformes están formados a menudo por estruvita o cistina. La existencia de nefrocalcinosis orienta hacia una hiperoxaluria primaria, una acidosis tubular, un riñón en esponja medular (Cacchi-Ricci), un hiperparatiroidismo primario u otros estados hipercalcémicos. Es importante destacar que el diagnóstico definitivo del riñón en esponja sólo se establece con la urografía intravenosa [34].

Ecografía abdominal

La ecografía abdominal es una prueba diagnóstica de gran utilidad cuando se sospecha una litiasis. Es una prueba sencilla, barata e inocua, que nos proporciona gran información, aunque depende del explorador. Es de gran ayuda en niños, que suelen tener cálculos de pequeño tamaño. Se suele observar una imagen con sombra acústica posterior, e informa sobre la repercusión renal provocada por el cálculo (hidronefrosis, abscesos, colecciones purulentas y forma y estructura del parénquima renal). La ecografía renal es

más sensible (84%) que la radiografía simple de abdomen (54%) para detectar cálculos, aunque ésta es superior para el diagnóstico de los localizados a nivel ureteral. Tiene una sensibilidad del 70.2 % y una especificidad del 75.4% para el diagnóstico de hidronefrosis por lo que, según algunos autores, le confiere un valor "modesto" como prueba diagnóstica [35].

Urografía intravenosa

Esta prueba es útil cuando los cálculos son pequeños, (menores de 2 mm) o radiotransparentes (ácido úrico, cistina). Confirma la litiasis sospechada por la radiografía (no diagnosticada si el cálculo es radiotransparente) y además nos permite ver, la funcionalidad renal, la morfología y la dinámica del tracto urinario superior [34].

Tomografía axial computarizada (TAC)

Esta prueba nos sirve para confirmar las imágenes de litiasis y nos ayuda a realizar el diagnóstico diferencial con otras situaciones que alteran el tracto urinario superior, no litiásicas. Tiene mayor precisión que la urografía intravenosa y la ecografía [32, 36].

No hay que olvidar, que tanto la Urografía como el TAC son pruebas diagnósticas que requieren contraste (sustancia nefrotóxica), y que, en situaciones de litiasis, es posible que exista insuficiencia renal de cualquier tipo, aunque generalmente obstructiva, por lo que son pruebas que deben solicitarse con cautela, y si es necesario, evitarlas, o realizar el TAC sin contraste [32, 36].

También existen otras pruebas diagnósticas para la litiasis renal, que permiten la visión directa de la vía urinaria, como la ureterocistoscopia, ureterorenoscopia, o cistoscopia, pero son procedimientos más invasivos. Puede usarse la uroresonancia magnética nuclear, pero las principales pruebas, son la radiografía, ecografía y TAC abdominal [32, 36].

6. TRATAMIENTO

Hay que tener presente, que cuando un enfermo padece un cólico nefrítico, debemos aliviar lo más rápido posible su clínica. El paciente referirá un dolor intenso agudo, y brusco que por lo general responde bien al tratamiento que administremos por vía parenteral [9].

El tratamiento del cólico nefrítico comprende [9]:

- Ingesta abundante de líquidos
- Tratamiento del dolor con analgésicos potentes (pirazonas o morfínicos), por vía parenteral. Suele combinarse con espasmolíticos. Si existe distensión abdominal o íleo, los espasmolíticos pueden estar contraindicados.
- Disminución del edema local. Los antiinflamatorios no esteroideos, (diclofenaco, o ibuprofeno, vía oral) durante un periodo corto de tiempo, y siempre que no existan alteraciones de la función renal, suelen ser de elección, y muy eficaces. Si no pueden usarse los antiinflamatorios, puede tratarse con corticoides a bajas dosis (0.5-1 mg/kg de peso), vía intramuscular o intravenosa, sólo una o dos dosis.
- Si el cálculo es pequeño, debe favorecerse la eliminación urinaria del mismo, con ingesta hídrica, sueroterapia, y/o diuréticos. Pueden pasar hasta 4 semanas para que se produzca la expulsión del cálculo. Por otro lado, se ha demostrado que los alfa bloqueantes facilitan la expulsión de los cálculos, siendo tamsulosina (0.4 mg) el más utilizado en la práctica diaria.
- En determinadas ocasiones, es necesario realizar tratamiento intervencionista, para el tratamiento del cólico nefrítico. Por ejemplo, en las siguientes situaciones:
 - o Cálculos de gran tamaño (> 4mm de diámetro)
 - o Pacientes monorrenos
 - o Hematuria
 - o Dolor intratable
 - o Infección urinaria
 - o Insuficiencia renal

El tratamiento en este caso se podrá realizar con nefrolitotomía percutánea, ureteroscopia o litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC). El uso de una técnica u otra dependerá del tamaño (por lo general se usa la LEOC con cálculos de tamaño inferior a 2cm) y la localización del cálculo. Habitualmente la nefrolitotomía percutánea y la LEOC, suelen ser suficientes para la eliminación del cálculo, aunque si el paciente presenta anuria o insuficiencia renal, o situación de sepsis, puede llegar a ser necesaria la derivación percutánea por nefrostomía en primer lugar, antes de ninguna otra medida terapéutica [37].

Tratamiento de las litiasis metabólicas

La hipercalcemia idiopática se trata con tiazidas, ya que éstas incrementan la reabsorción tubular renal de calcio. La dosis es de 25-50 mg/día de clortalidona o 50-100 mg/día de hidroclorotiazida. Se recomienda una ingesta de calcio normal (entre 1000-1200 mg de calcio elemental) o unas 3 raciones de lácteos al día. La causa más frecuente de su fracaso es la ingesta excesiva de sal. Pueden ocasionar otros efectos secundarios (hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipercolesterolemia) y hay que recordar que las tiazidas descienden la citraturia por lo es conveniente administrarlas con citrato potásico. El tratamiento con citrato reduce la calciuria sobre todo cuando existe acidosis metabólica. Se recomienda la ingesta de frutos cítricos por su alto contenido en citratos, como los limones y los pomelos [38, 39].

La hipocitraturia se trata con citrato potásico oral 1 mEq/Kg/día. La dosis se reparte en tres tomas, dando la mayor parte por la noche al acostarse, momento del día en el que se incrementa el riesgo litógeno [40, 41]. En los casos en los que la citraturia es normal durante el día y desciende solo por la noche, puede iniciarse el tratamiento con una única dosis nocturna [7].

La hiperuricosuria se trata con alopurinol (100-300 mg/día). En la litiasis úrica con pH urinario persistentemente ácido, el tratamiento con citrato potásico es el de elección [42].

En la hiperoxaluria primaria el tratamiento es decepcionante, aunque en algunos enfermos el uso de 300-1200 mg/día de piridoxina reduce la oxaluria. Debe asociarse, además, citrato potásico y sales de magnesio. En la hiperoxaluria de origen intestinal, el tratamiento debe consistir en intentar disminuir la absorción intestinal de oxalato cálcico. Consiste en ingesta hídrica abundante, citrato potásico y carbonato o citrato cálcico (de 1 a 4 g al día), con las comidas, para que el calcio se una al oxalato en la flora intestinal [42].

En la cistinuria, el tratamiento consiste en alcalinizar la orina preferentemente con citrato o bicarbonato potásicos, y restringir la ingesta de sal [43].

Tratamiento de las litiasis infecciosas

El tratamiento de las litiasis infecciosas, en la mayoría de los casos va a precisar extracción

quirúrgica del cálculo, ya que éste contiene bacterias en su interior. Debe realizarse tratamiento de la infección urinaria con antibióticos tanto pre como post-intervención. Se suelen usar cefalosporinas de 1ª y 2ª generación. Es muy importante el tratamiento preventivo de la misma, así como evitar dejar restos litiásicos de estos cálculos tras el procedimiento instrumental realizado, ya que sí se dejan restos, podrían originar de nuevo un cálculo en un corto periodo de tiempo [7].

7. PREVENCIÓN, PRONÓSTICO Y PROFILAXIS DE LA RECIDIVA

La mayoría de las anomalías metabólicas causantes de cálculos tienen un origen genético, por lo que la predisposición litiásica dura toda la vida. Por tanto, debe intentarse un control dietético y reservarse el tratamiento farmacológico para los casos complicados [39].

El paciente litiásico con especial riesgo litógeno debe someterse a un estudio metabólico, y a una evaluación morfológica y funcional del tracto urinario, con el fin de aconsejar un tratamiento específico. Las medidas generales son deseables en todos los enfermos, y sobre todo en aquellos que tienen alteraciones metabólicas y/o litiasis recurrentes para indicar un tratamiento selectivo [39].

Las medidas generales están basadas en consejos dietéticos y modificación del estilo de vida, siendo las que se recomiendan a continuación [44, 45]:

- Abundante ingesta de líquidos (entre 2 y 3 litros de agua al día)
- Dieta no copiosa y variada
- Ingesta baja de proteínas animales (<1kg por kilogramo de peso del paciente)
- Dieta hiposódica (menor de 100 mEq de sodio al día)
- Ingesta baja de azúcares saturados, pero con calcio (Entre 1-1.5 g de calcio al día), pero sin excesivo de consumo de éstos (lácteos)
- Evitar la vida sedentaria
- Regular el hábito intestinal
- Prevención de las infecciones urinarias
- Debe evitarse el consumo excesivo de proteínas animales y el de purinas en los enfermos con hiperuricosuria. El consumo abundante

de frutas y verduras incrementa el pH urinario con lo que se reduce el riesgo de formación de cálculos de ácido úrico.

- En pacientes con sondas y catéteres deben evitarse los restos litiasicos, con cambios periódicos y las medidas higiénicas estrictas.

ANEXO ABREVIATURAS

PTH: hormona paratiroidea.

TAC: Tomografía axial computarizada.

LEOC: litotricia extracorpórea por ondas de choque.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fwu C, E.P., Kimmel P, Kusek J, Kirkali Z, *Emergency department visits, use of imaging, and drugs for urolithiasis have increased in the United States*. *Kidney Int*, 2013. **83**(3): p. 479-86.
2. J, T., *Clinical practice. Acute renal colic from ureteral calculus*. *N Engl J Med*, 2004. **50**(7): p. 684-93.
3. Scales C, S.A., Hanley J, Saigal C, *Urologic Diseases in America. Prevalence of kidney stones in the United States*. *Eur Urol* 2012. **62**(1): p. 160-5.
4. Arias M, P.L., Carrasco J, Requena M, Jimenez C, Silva L, *Prevalence of urolithiasis in the 40 to 65 year old Spanish population: The PreLiRenE study*. *MedClin (Barc)*, 2016. **146**(12): p. 525-31.
5. Carrasco J, G.E., Requena M, *Epidemiología de la litiasis en España: nuevos escenarios*. *Arch. Esp. Urol*, 2017. **70**(1): p. 3-11.
6. Ferraro P, B.M., Trinchieri A, Gambaro G., *Risk of Kidney Stones: Influence of Dietary Factors, Dietary Patterns, and Vegetarian-Vegan Diets*. *Nutrients*, 2020. **12**(3): p. 779.
7. García V, L.M., Bilbao F, *Litiasis Renal*, in *Nefrología al día. 1ª edición*, L.J. Lorenzo V, Hernández A, Editor. 2010, Grupo Editorial Nefrología. p. 133-148.
8. García P, L.M., García V., *Litiasis renal*. *Nefrología al Día*, 2020.
9. C, G., *Litiasis renal*, in *Nefrología Clínica. 3ª edición*, H. L, Editor. 2008, Panamericana. p. 567-579.
10. J, B., *Nefrolitiasis y nefrocalcinosis*, in *Manual de Nefrología Clínica*. 2003, Masson S.A. p. 230-321.
11. Tabernero G, M.J., Martín A, *Nefrolitiasis*, in *Manual Terapéutico*, G. J, Editor. 2007, Ediciones Universidad de Salamanca. p. 290-291.
12. Worcester E, C.F., *New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria*. *Semin Nephrol* 2008. **28**(2): p. 120-32.
13. García V, L.M., Tejera P, Perez G, Moraleda T, *The idiopathic hypercalciuria reviewed. Metabolic abnormality or disease? Nefrología*, 2019. **39**(6): p. 592-602.
14. Reed B, H.H., Gitomer W, Pak C., *Mapping a gene defect in absorptive hypercalciuria to chromosome 1q23.3-q24*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. **84**(11): p. 3907-13.
15. Wolf M, Z.I., Martin F, Ruf R, Müller D, Hennies HC, et al., *Mapping a new suggestive gene locus for autosomal dominant nephrolithiasis to chromosome 9q33.2-q34.2 by total genome search for linkage*. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. **20**(5): p. 909-14.
16. Pak C, O.M., Lawrence E, Snyder W, *The hypercalciurias. Causes, parathyroid functions, and diagnostic criteria*. *J Clin Invest* 1974. **54**(2): p. 387-400.
17. Frick K, B.D., *Molecular Mechanisms of Primary Hypercalciuria*. *JASN*, 2003. **14**(4): p. 1082-1095.
18. Sorensen M, E.B., Stone K, Kahn A, Lui L, Sadtetsky N, Stoller M, *Impact of calcium intake and intestinal calcium absorption on kidney stones in older women: the study of osteoporotic fractures*. *J Urol*, 2012. **187**(4): p. 1287.
19. Grases F, C.A., *Mecanismos de la formación de cálculos renales*, in *Nefrología Pediátrica. 2ª edición* S.F. García V, Rodríguez B, Editor. 2006, Grupo Aula Médica: Madrid. p. 917-38.
20. Hoppe B, L.C., *United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria*. *Pediatr Nephrol*, 2003. **18**: p. 986-91.
21. Cochat P, K.P., Mahmoud M, Jamieson N, Scheinman J, Rolland M, *Primary hyperoxaluria in infants: medical, ethical, and economic issues*. *J Pediatr*, 1999. **135**(6): p. 746-50.
22. Millan M, B.W., So S, Sarwal M, Wayman K, Cox K, et al, *One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience*. *Transplantation*, 2003. **76**(10): p. 1458-63.
23. Cregeen D, W.E., Hulton S, Rumsby G, *Molecular analysis of the glyoxylate reductase (GRHPR) gene and description of mutations underlying primary hyperoxaluria type 2*. *Hum Mutat* 2003. **22**(6): p. 497.
24. Williams E, B.D., van't Hoff W, et al, *The enzyme 4-hydroxy-2-oxoglutarate aldolase is deficient in primary hyperoxaluria type 3*. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. **27**(8): p. 3191-5.

25. Pak C, S.K., Peterson R, Poindexter J, Frawley W, *Biochemical profile of idiopathic uric acid nephrolithiasis*. AU. *Kidney Int*, 2001. **60**(2): p. 757-61.
26. Kenny J, G.D., *Update on the pathophysiology and management of uric acid renal stones*. *Curr Rheumatol Rep*, 2010. **12**(2): p. 125-9.
27. Kohri K, G.J., Blacklock N., *The role of magnesium in calcium oxalate urolithiasis*. *Br J Urol*, 1988. **61**(2): p. 107-15.
28. F, S., *Childhood stones*. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2002. **31**(4): p. 1001-15.
29. Glowacki L, B.M., Cook R, Pahl D, Churchill D, *The natural history of asymptomatic urolithiasis*. *J Urol*, 1992. **147**(2): p. 319-21.
30. Bove P, K.D., Dalrymple N, Rosenfield A, Verga M, Anderson K, et al, *Reexamining the value of hematuria testing in patients with acute flank pain*. *J Urol*, 1999. **162**(3): p. 685-7.
31. Pearle M, P.H., Miller G, Summa J, Mutz J, Petty B, et al, *Optimal method of urgent decompression of the collecting system for obstruction and infection due to ureteral calculi*. *J Urol* 1998. **160**(4): p. 1260-64.
32. Fulgham P, A.D., Pearle M, Preminger G, *Clinical effectiveness protocols for imaging in the management of ureteral calculous disease: AUA technology assessment*. *J Urol*, 2013. **189**(4): p. 1203-13.
33. Jung S, K.Y., Park H, Jeon H, Park H, Paick SH, et al, *Sensitivity of digital abdominal radiography for the detection of ureter stones by stone size and location*. *J Comput Assist Tomogr*, 2010. **34**(6): p. 879-82.
34. Forster J, T.J., Browning A, Biyani C, *A review of the natural progression of medullary sponge kidney and a novel grading system based on intravenous urography findings*. *Urol Int*, 2007. **78**(3): p. 264-9.
35. Wong C, T.B., Ross M, Young P, Robertson HL, Lang E, *The Accuracy and Prognostic Value of Point-of-care Ultrasound for Nephrolithiasis in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Acad Emerg Med*, 2018. **25**(6): p. 684-98.
36. Pfister S, D.A., Laschke S, Dellas S, Otto U, Buitrago C, et al, *Unenhanced helical computed tomography vs intravenous urography in patients with acute flank pain: accuracy and economic impact in a randomized prospective trial*. *Eur Radiol*, 2003. **13**(11): p. 2513-20.
37. Chung D, K.D., Cho K, Jeong W, Jung H, Kwon J, et al, *Comparison of stone-free rates following shock wave lithotripsy, percutaneous nephrolithotomy, and retrograde intrarenal surgery for treatment of renal stones: A systematic review and network meta-analysis*. *PLoS One*, 2019. **14**(2).
38. Skolarikos A, S.M., Knoll T, Sarica K, Seitz C, Petrik A, et al, *Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines*. *Eur Urol* 2015. **67**(4): p. 750-63.
39. Pearle M, G.D., Assimos D, Curhan G, Denu C, Matlaga B, et al, *Medical management of kidney stones: AUA guideline*. *J Urol* 2014. **192**: p. 316-24.
40. Barcelo P, W.O., Servitge E, A Rousaud A, C Y Packet C., *Randomized double-blind study of potassium citrate in idiopathic hypocitraturic calcium nephrolithiasis*. *J Urol*, 1993. **150**(6): p. 1761-4.
41. Sakhaee K, A.R., Jacobson H, Pak C, *Contrasting Effects of Various Potassium Salts on Renal Citrate Excretion*. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 1991. **72**(2): p. 396-400.
42. Ettinger B, T.A., Citron J, Livermore B, Williams T, *Randomized Trial of Allopurinol in the Prevention of Calcium Oxalate Calculi*. *N Engl J Med*, 1986. **315**(22): p. 1386-9.
43. Goldfarb D, C.F., Asplin J., *Urinary cystine excretion and capacity in patients with cystinuria*. *Kidney Int*, 2006. **69**(6): p. 1041-7.
44. Lotan Y, B.I., Lenoir I, Daudon M, Molinier L, Tack I, et al, *Increased water intake as a prevention strategy for recurrent urolithiasis: major impact of compliance on cost-effectiveness*. *J Urol* 2013. **189**(3): p. 935-9.
45. Taylor E, F.T., Curhan G., *DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones*. *J Am Soc Nephrol*, 2009. **20**(10): p. 2253-59.

CAPÍTULO 16

NEFROGERIATRÍA

Dr. D. CARLOS GUIDO MUSSO
Médico Especialista en Medicina Interna, Geriatría y Nefrología
Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.
Servicio de Nefrología - Unidad de Biología del Envejecimiento
del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

1. INTRODUCCIÓN

Antes de discutir el envejecimiento renal conviene recordar tres principios fundamentales en Geriatría: El primero es que el envejecimiento es un proceso fisiológico, no patológico, caracterizado por una atenuación del rendimiento funcional comparado con la que tenía la misma persona a los 30 años cuya consecuencia es una lentitud, limitación y en ocasiones imposibilidad para adaptarse a situaciones anormales de restricción o sobrecarga. El segundo es que es asincrónico y heterogéneo lo que quiere decir que no todos los órganos, organelas y funciones envejecen simultáneamente. El tercero es que no hay enfermedades propias de la vejez [1].

Por ello el proceso de envejecimiento renal conlleva una serie de modificaciones anatómico-funcionales que diferencian claramente al riñón senil del riñón joven. En el presente capítulo describiremos cuales son cada una de estas modificaciones, haciendo hincapié en las consecuencias clínicas de las mismas [1].

2. CAMBIOS GLOMERULARES

Alrededor de los 35 años comienza un proceso de glomeruloesclerosis que va obliterando las unidades glomerulares de modo que el porcentaje de glomérulos comprometidos por dicho

proceso llega a ser de hasta un 30 % en personas mayores de 60 años. Exámenes microangiográficos han documentado que la obliteración glomerular secundaria a la glomeroesclerosis que acompaña a la edad se observa particularmente en las nefronas yuxtamedulares, donde a diferencia de lo que sucede en las nefronas corticales, la esclerosis glomerular respeta las arteriolas dando lugar a la formación de un canal de conexión entre las arteriolas aferentes y eferentes. Dicho fenómeno se conoce con el nombre de **circulación aglomerular**. Otro cambio glomerular es la expansión del mesangio, que pasa de representar el 8% del volumen glomerular en los jóvenes, a cerca del 12% en las personas de 70 años [2].

Todos los cambios glomerulares edad-dependientes comentados, llevan a una reducción del flujo sanguíneo renal y de la superficie efectiva de filtración, y por ende del filtrado glomerular. Por esta razón, el filtrado glomerular pasa de aproximadamente 140 ml/min/1,73m² en la tercera década de la vida, a descender progresivamente a un ritmo de 8 ml/min por década, llegando entonces a ser de alrededor de 50 ml/min/1,73 m² en personas de 80 años. Como la edad se acompaña de una reducción en la masa muscular (fuente de la creatina, precursora de la creatinina), la disminución del filtrado glomerular que acompaña al proceso de envejecimiento fisiológico renal la llamaremos hipofiltración del

envejecimiento (comparada con la que la misma persona tenía a los 30 años) y que característicamente cursa sin ascenso de la creatinemia. Otro tanto ocurre con la urea sérica, la cual tampoco se eleva con la hipofiltración del envejecimiento, debido fundamentalmente a la frecuente elevada excreción urinaria de urea por parte del riñón anciano (menor reabsorción tubular de urea). Sin embargo, cabe mencionar que hay un grupo de ancianos (aproximadamente 15%) que no sufren la mencionada hipofiltración asociada al envejecimiento, fenómeno conocido como envejecimiento renal exitoso [1, 2].

En cuanto a la reserva funcional renal, definida como la capacidad de incrementar el filtrado glomerular basal en al menos un 20% en respuesta a una sobrecarga proteica, se encuentra respetada en los ancianos (lo que descarta la insuficiencia renal del riñón senescente), aunque su pico máximo de respuesta es menor que al habitualmente alcanzado por personas jóvenes como podemos ver en la Tabla 1 [2].

Tabla 1. Cambios glomerulares

- Glomerulosclerosis
- Expansión mesangial
- Hipofiltración del envejecimiento
- Reserva renal reducida

Tabla 1. Cambios glomerulares (Fuente: elaborado por Dr. D. Carlos Guido Musso Médico Especialista en Medicina Interna, Geriátrica y Nefrología, Servicio de Nefrología - Unidad de Biología del Envejecimiento del Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires C1199, Argentina)

CONSECUENCIAS CLÍNICAS [1]:

- Una creatinemia de 1mg/dl refleja un filtrado glomerular de 120 ml/min/1.73 m² en una persona de 20 años y de 50 ml/min/1.73 m² en una persona de 80 años.
- La reducción del filtrado glomerular por envejecimiento, conjuntamente con el envejecimiento miocárdico facilita el desarrollo de edema pulmonar ante sobrecargas agudas rápidas de fluidos por vía intravenosa.
- La hipofiltración senil exige que los fármacos cuya metabolización y/o eliminación sea por vía renal tengan que, obligatoriamente, ajustar sus dosis al filtrado glomerular.

3. CAMBIOS VASCULARES

El envejecimiento de la vasculatura renal se acompaña de una serie de cambios estructurales tales como la acumulación de depósitos subendoteliales de fibras hialinas y colágenas, así como engrosamiento de la íntima de los vasos prearteriales. En cuanto a las arteriolas aferentes muestran reduplicación del tejido elástico con engrosamiento de la íntima y atrofia de la túnica media [2].

A raíz de las características particulares del proceso de glomerulosclerosis senil, en los glomerulos yuxtamedulares, como antes mencionáramos, se documenta la presencia de circulación aglomerular. Paralelamente a la caída del filtrado glomerular, se produce una caída del flujo plasmático renal efectivo, el cual pasa de ser de alrededor de 600 ml/min/1.73 m² en jóvenes, a 300 ml/min/1.73 m² en personas de 80 años. Dado que la caída del filtrado glomerular es mayor que la del flujo renal, la fracción de filtración (filtrado glomerular/flujo plasmático efectivo renal) se eleva durante el envejecimiento. Las arterias renales presentan placas de aterosclerosis que conducen a diversos grados de reducción de su luz, habiéndose documentado además una alteración del reflejo autonómico renal cuya función es la de proteger al parénquima renal de presiones arteriales sistémicas anormales tanto en situaciones de hipertensión como hipotensión arterial sistémicas (Tabla 2)[1-5].

Tabla 2. Cambios vasculares renales

- Aterosclerosis renal
- Hialinosis subendotelial arteriolar
- Disautonomía vascular
- Circulación aglomerular
- Flujo plasmático renal reducido
- Fracción de filtración elevada

Tabla 2. Cambios vasculares renales (Fuente: elaborado por Dr. D. Carlos Guido Musso Médico Especialista en Medicina Interna, Geriátrica y Nefrología, Servicio de Nefrología - Unidad de Biología del Envejecimiento del Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires C1199, Argentina)

CONSECUENCIAS CLÍNICAS [1, 4, 5]:

- Nefropatía isquémica: Constituye una de las principales causas de enfermedad renal crónica en ancianos.

- Enfermedad ateroembólica: Es consecuencia de la ruptura de una placa ateromatosa y su impactación en la microcirculación distal. Cuando la ateroembolia es intra-renal da lugar a un cuadro de insuficiencia renal aguda grave.
- Enfermedad renovascular: La aterosclerosis de los vasos renales puede generar hipertensión secundaria, e incluso su presencia a nivel bilateral puede propiciar la aparición de fracaso renal agudo reversible tras el suministro de fármacos del tipo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

4. LABILIDAD TUBULAR

Entre los principales cambios tubulares seniles se observa su degeneración grasa, engrosamiento irregular de la membrana basal tubular, formación de divertículos en los túbulos contorneados distales, e instalación de atrofia tubular y fibrosis intersticial [2, 3, 6].

Las células tubulares del riñón anciano son frágiles y por tal motivo pueden sufrir fácilmente ante una noxa, necrosis tubular aguda. Asimismo, la recuperación de dicha necrosis suele ser mucho más lenta que en las células tubulares jóvenes (Tabla 3) [2, 6, 7].

Tabla 3. Cambios túbulo-intersticiales

- Divertículos tubulares
- Atrofia tubular
- Fibrosis intersticial
- Degeneración grasa tubular
- Fragilidad tubular
- Hipotonicidad medular
- Reabsorción de sodio reducida
- Reabsorción de agua reducida
- Aclaramiento de agua reducido
- Secreción de potasio reducida
- Reabsorción de potasio aumentada
- Acidificación tubular enlentecida

Tabla 3. Cambios túbulo-intersticiales (Fuente: elaborado por Dr. D. Carlos Guido Musso Médico Especialista en Medicina Interna, Geriatria y Nefrología, Servicio de Nefrología - Unidad de Biología del Envejecimiento del Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires C1199, Argentina)

CONSECUENCIAS CLÍNICAS [1, 4, 6, 7]:

- Si bien no está claro que consecuencias funcionales pueden tener estos divertículos, es posible que condicionen alguna de las funciones tubulares e incluso se ha llegado a postular que los divertículos tubulares distales pudieran constituir reservorios bacterianos y por ende estar involucrados en infecciones urinarias recurrentes.
- Ante una noxa renal los ancianos desarrollan fracaso renal agudo con más facilidad que los jóvenes, pudiendo demorar meses, e incluso requerir transitoriamente diálisis, antes de lograr su recuperación.

5. MANEJO DEL SODIO Y EL AGUA

Debido a la hipofiltración propia del envejecimiento, la carga filtrada de sodio disminuye con la vejez, por una parte, y por la otra, un anciano al que se le suministra una sobrecarga salina requiere más tiempo para lograr su eliminación que una persona joven. Asimismo, ante una dieta en la cual el sodio es restringido a 50 mmol/día, el tiempo requerido para lograr un balance salino equilibrado es de 5 días en los jóvenes y de 9 días en el anciano. Esta diferencia en el manejo tubular del sodio entre ambos grupos etarios se debe a que la reabsorción de sodio está reducida en la rama gruesa ascendente del asa Henle en los viejos [1, 6].

Esta particularidad del asa gruesa de Henle del anciano acarrea dos consecuencias: La primera es que la cantidad de sodio que llega a los segmentos distales aumenta, lo cual explica la elevada soduria característica del anciano. La segunda es que la tonicidad del intersticio medular disminuye (hipotonicidad medular) con la consiguiente incapacidad para lograr una máxima reabsorción de agua en los túbulos colectores [1, 3, 7].

Además, se han documentado otras modificaciones que propician el incremento de la soduria en los ancianos: Por un lado, el hecho de que las concentraciones plasmáticas basales de renina y aldosterona, así como la respuesta (reabsorción de sodio) de los túbulos colectores a la aldosterona están disminuidas (resistencia a la aldosterona).

Por otro lado, la existencia de niveles séricos y urinarios elevados de atriopeptina (hormona salurética) en este grupo etario [1, 7].

Con respecto al agua corporal total, disminuye lentamente con la edad, de modo que llega a significar en los ancianos tan sólo un 54% del peso corporal, probablemente porque la proporción de tejido graso aumenta en este grupo. Esta reducción del agua corporal es a expensas predominantemente del espacio intracelular, siendo el volumen acuoso mayor en hombres que en mujeres independientemente de la edad [1, 3].

CONSECUENCIAS CLÍNICAS [1, 4, 7]:

- Un anciano sometido a una dieta hiposódica, ante situaciones que propicien el balance negativo de sodio, es muy susceptible de desarrollar complicaciones tales como hipovolemia, hiponatremia con líquido extracelular bajo y/o insuficiencia renal aguda pre-renal.
- La excreción fraccional de sodio, utilizada como índice urinario orientador en el diagnóstico diferencial del tipo de fracaso renal agudo, debe ser interpretado con precaución ya que difícilmente un anciano cursando una insuficiencia renal aguda prerrenal logre una excreción fraccional de sodio (EFNa) $\leq 0.5\%$. A esta insuficiencia renal aguda que por sus índices urinarios parece parenquimatosa (EFNa $\geq 1\%$) pero que en realidad por su fisiopatología y resolución por medio de rehidratación es de tipo pre-renal, es muy frecuente en los ancianos, denominándose **síndrome intermedio**.

6. MANEJO DEL POTASIO

El contenido corporal de potasio es menor en los ancianos respecto de los jóvenes. Este fenómeno se explicaría por de la sarcopenia senil (85% del potasio está en los músculos) y por la menor ingesta de alimentos ricos en potasio (frutas y verduras) que se observa en este grupo etario. Por otra parte, la excreción renal de este catión es significativamente más baja en los ancianos que en los jóvenes debido a reducción de la secreción tubular distal (resistencia a la aldosterona) en los viejos. Otro mecanismo explicativo,

documentado en modelos animales, podría ser la presencia de una reabsorción aumentada de potasio por parte de la H+K+ATPasa de las células intercalares del túbulo colector papilar [1, 3].

CONSECUENCIAS CLÍNICAS [1]:

- Las personas ancianas bajo tratamiento con fármacos tales como antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora, antagonistas de los receptores de angiotensina II, betabloqueantes y/o ahorradores de potasio, son propensas a desarrollar hiperkalemia.

7. ACIDIFICACIÓN URINARIA

No se han hallado diferencias en la capacidad de acidificación tubular renal (pH, acidez titulable y amonio urinarios) en respuesta a una sobrecarga ácida en las personas ancianas respecto de las jóvenes. Sin embargo, la respuesta de máxima acidificación se alcanza más tardíamente por los ancianos: a las 4 horas de la sobrecarga ácida en jóvenes y a las 6-8 horas en ancianos [1].

CONSECUENCIAS CLÍNICAS [1]:

- El hallazgo de una acidosis tubular renal (acidosis tubular hiperclorémica) en un anciano no puede atribuirse meramente a los cambios fisiológicos propios de la vejez, sino considerarse un trastorno que necesita evaluación diagnóstica.

8. MANEJO DE LA UREA Y DEL ÁCIDO ÚRICO

En ancianos sanos, la excreción fraccional de urea (EFU) basal está incrementada (EFU: 65%) en los viejos en comparación con su valor en la población joven (EFU: 50%), esto ha sido atribuido a una disminución en la reabsorción distal de urea en las personas ancianas por posible reducción en el número de canales de urea (UT2) de los túbulos colectores. Se considera que este aumento en la excreción urinaria de urea explicaría la existencia en los mayores de una uremia

normal a pesar de la hipofiltración asociada a la vejez, así como sería otra de las causas generadoras de la hipotonicidad medular renal del anciano. Por el contrario, el manejo tubular del ácido úrico no difiere entre los distintos grupos etarios, siendo la excreción fraccional de ácido úrico en ancianos: $8 \pm 5\%$, y en jóvenes: $8 \pm 4\%$, $p = NS$ [1, 3].

CONSECUENCIAS CLÍNICAS [1]:

- La nicturia y la disminución en la capacidad para la reabsorción tubular distal de agua observadas frecuentemente en los ancianos han sido atribuidas a la excesiva excreción urinaria de urea.
- La EFU como índice urinario empleado para realizar el diagnóstico diferencial del tipo de insuficiencia renal aguda, debe utilizarse con precaución ya que difícilmente un anciano con una insuficiencia renal prerrenal logre una $EFU \leq 30\%$.

9. MANEJO DE ANIONES DIVALENTES: CALCIO, FÓSFORO Y MAGNESIO

En ancianos bien nutridos y con adecuada exposición solar, no se han hallado diferencias en el manejo tubular ni del calcio, ni del fósforo, con respecto a los jóvenes en igual situación, no observándose diferencias significativas entre la excreción fraccional de calcio y de fósforo entre ancianos, y jóvenes. Tampoco se ha documentado diferencia significativa en el manejo tubular del magnesio [1, 3, 8, 9].

CONSECUENCIAS CLÍNICAS [1, 8]:

- El diagnóstico de un trastorno del metabolismo del calcio, fósforo y/o magnesio en un anciano no puede atribuirse al mero envejecimiento renal y su causa requiere ser evaluada y tratada.

10. ERITROPOYETINA

Esta hormona, producida principalmente por las células intersticiales peritubulares proximales,

posee valores séricos similares en ancianos (13 ± 5 mU/mL) y en jóvenes (14 ± 3 mU/mL) [1, 10, 11].

CONSECUENCIAS CLÍNICAS [1]:

- El diagnóstico de anemia en un anciano no puede atribuirse a la vejez y su causa debe ser estudiada y tratada.

11. HIPOTONICIDAD MEDULAR

La médula renal del anciano es hipotónica en comparación con aquella del riñón joven, fenómeno que obedece a una conjunción de hechos. Por un lado, el aumento del flujo medular secundario al fenómeno de la circulación aglomerular acarrearía una disminución de la tonicidad medular por lavado de esta. Además, la menor reabsorción de sodio en el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle y la menor reabsorción de urea en los túmulos colectores, reducen la concentración de solutos del intersticio medular renal (hipotonicidad medular). Dicha hipotonicidad medular es la razón por la cual la respuesta de los túbulos colectores a la acción de la vasopresina se ve reducida y en consecuencia también lo está la habilidad para la concentración urinaria, hecho que explica además por qué los niveles séricos de vasopresina son mayores en los ancianos respecto a los de los jóvenes. Por otra parte, dado el papel que el segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle posee en la generación del aclaramiento de agua libre, la disfunción senil de este segmento hace que se reduzca la capacidad de dilución urinaria [1, 3, 10].

CONSECUENCIAS CLÍNICAS [1, 11]:

- Ante una situación de sobrecarga hídrica el anciano es muy susceptible a desarrollar hiponatremia, y ante una situación de restricción hídrica o excesiva pérdida acuosa, es muy susceptible a sufrir deshidratación e hipernatremia (Tabla 3) [1].

Concluimos entonces que el envejecimiento renal induce una serie de cambios estructurales y funcionales renales cuyo conocimiento permite comprender el origen de las diversas alteraciones

hidroelectrolíticas y renales frecuentes en este grupo etario, así como los fundamentos de su tratamiento.

ANEXO ABREVIATURAS

ATPasa: Adenosintrifosfatasa.
EFNa: Excreción fraccional de sodio
EFU: excreción fraccional de urea
H: hidrógeno
K: potasio

BIBLIOGRAFÍA

- Musso C, J.J., Macías J, Covic A, *Clinical Nephrogeriatrics: An Evidence Based Guide. 1ª edición.* 2019, Suiza: Springer.
- Denic A, G.R., Rule A., *Structural and Functional Changes With the Aging Kidney.* Adv Chronic Kidney Dis, 2016. **23**(1): p. 19-28.
- C, M., *Geriatric nephrology and the «nephrogeriatric giants».* Int Urol Nephrol, 2002. **34**(2): p. 255-6.
- Lautrette A, H.A., Jaubert D, Ait Hssain A, Deteix P, Souweine B, *Acute renal failure in the elderly.* Nephrol Ther, 2012. **8**(1): p. 57-62.
- Musso C, B.W., Scibona P, Bellizzi V, Macías J, *Impact of renal aging on drug therapy.* Postgrad Med J, 2015. **127**(6): p. 623-9.
- Musso C, O.D., *Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate.* Nephron physiology, 2011. **119**(1): p. 1-5.
- Musso C, M.J., *Dysfunction of the thick loop of Henle and senescence: from molecular biology to clinical geriatrics.* Int Urol Nephrol, 2011. **43**(1): p. 249-52.
- Musso C, J.R., Vilas M, Navarro M, Rivera H, Jauregui R., *Renal calcium, phosphorus, magnesium and uric acid handling: comparison between stage III- chronic kidney disease and healthy oldest old.* Int Urol Nephrol, 2012. **44**(5): p. 1559-62.
- Musso C, M.H., Vilas M, Reynaldi J, Martinez B, Algranati L, et al, *Creatinine reabsorption by the aged kidney.* Int Urol Nephrol, 2009. **41**(3): p. 727-31.
- Aiello F, D.E., Musso C, *Senescent Nephropathy: The New Renal Syndrome.* Healthcare (Basel), 2017. **5**(4): p. 81.
- Zhou X, S.R., Liu Z, Vaziri N, Silva F, *Renal senescence in 2008: progress and challenges.* Int Urol Nephrol, 2008. **40**(3): p. 823.

CAPÍTULO 17

NEFROUROLOGÍA EN MEDICINA FAMILIAR

Dr. D. JOAQUÍN-ANTONIO ÁLVAREZ GREGORI
Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.
Médico de Urgencias del Hospital Nuestra Señora del Prado. SESCAM.
Coordinador de Investigación Gerencia Área Integrada
Talavera de la Reina. Toledo

Dr. D. CARLOS GUIDO MUSSO, MD, PhD
Médico Especialista en Medicina Interna, Geriatría y Nefrología
Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca.
Servicio de Nefrología - Unidad de Biología del Envejecimiento
del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Nota de los editores

En este capítulo se describen los conocimientos y actitudes necesarias para el ejercicio de la Medicina del Médico de Familia en el campo de la Nefro-Urología. Como el lector comprobará los conceptos, definiciones, fisiología, clínica y otros síndromes y enfermedades tratados en distintos capítulos del libro, vuelven a discutirse. La razón para permitir esta «licencia editorial» es que, al estar el capítulo dedicado específicamente a la Medicina Familiar, nos parece que es más operativo mantener juntos todos ellos, que dispersar la atención del lector remitiéndolo a los capítulos en los que los mismos temas se tratan más extensamente y desde otro ángulo.

1. INTRODUCCIÓN

Entre las características más destacables en la labor diaria del médico de familia se encuentra, no solo la detección precoz y el diagnóstico de

enfermedades agudas y presumiblemente reversibles (infecciones, obstrucciones urinarias, etc.), sino también el seguimiento de la mayoría de las patologías crónicas en la población general, patologías que en su mayor parte son susceptibles de deteriorar la función renal, tales como la hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM), hipertrofia benigna prostática (HBP), etc. y/o comprometer en normal funcionamiento del aparato urinario/excretor. Por ello el médico de atención primaria debe estar familiarizado con las pruebas diagnósticas, su uso e interpretación, las consecuencias de su alteración y las posibles medidas a tomar, tanto en su propio ámbito como la derivación oportuna a la atención de segundo nivel en caso de ser necesaria.

Haremos pues en este capítulo una revisión de las patologías más prevalentes que se pueden ver en una consulta de Atención Primaria (AP) diferenciándolas en dos grandes apartados. El primero es aquel en el que nos ocuparemos de la función renal, haremos un breve recuerdo de su fisiología y posteriormente nos ocuparemos

del diagnóstico y manejo de la insuficiencia renal aguda (IRA) y crónica (IRC), su seguimiento y derivación, así como de las consideraciones especiales de los pacientes que se encuentren en tratamiento sustitutivo renal (diálisis o trasplante).

En el segundo apartado, y teniendo en cuenta su amplitud, hablaremos brevemente de la patología urológica más habitual en la consulta de medicina familiar y comunitaria, haciendo un recorrido por la patología infecciosa (infecciones de las vías urinarias, balanitis/balanopostitis, prostatitis), patología escrotal aguda, litiasis y cólicos renales, la HBP, la disfunción sexual (eréctil, Peyronie, eyaculación precoz, etc.), la incontinencia urinaria y otras, dentro de un grupo de miscelánea, tales como parafimosis y fimosis, criptorquidia y tumores más frecuentes.

2. RECORDANDO LA FISIOLOGÍA RENAL

Las funciones básicas del riñón son de tres tipos [1]:

1. Excreción de productos de desecho del metabolismo. Por ejemplo, urea, creatinina, fósforo, etc.

2. Regulación del medio interno cuya estabilidad es imprescindible para la vida. Equilibrio hidroelectrolítico y ácido-básico.

3. Función endocrina: Síntesis de metabolitos activos de la vitamina D, sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), síntesis de eritropoyetina, quininas y prostaglandinas.

La función primaria de los riñones es lograr un equilibrio entre el agua corporal y los iones inorgánicos para mantener el equilibrio del medio interno (líquido extracelular), equilibrio que se obtiene con los procesos de filtración glomerular, secreción y reabsorción tubular mediante cambios en la orina excretada [1].

En principio, todas las sustancias ingeridas o producidas por el metabolismo son susceptibles de ser excretadas o metabolizadas, por lo tanto, si alguna de esas sustancias debe tener concentraciones estables en nuestro organismo, debe producirse un equilibrio entre lo ingerido y producido frente a lo excretado y consumido. Existen gran cantidad de sustancias inorgánicas, por no decir casi todas, cuyo equilibrio depende de nuestros riñones, es el caso del agua, sodio,

potasio, cloro, magnesio, fósforo e hidrógeno. Sin embargo, los riñones no son los reguladores exclusivos de todas estas sustancias inorgánicas ya que, por poner algunos ejemplos, el equilibrio de algunos oligoelementos como el zinc, el hierro o el calcio, se regulan principalmente mediante la absorción intestinal y la secreción biliar [1].

Pero los riñones, por supuesto, no sólo manejan agua y sustancias inorgánicas sino también juega un papel importante en la excreción de productos orgánicos de desecho, sustancias químicas (drogas, aditivos alimentarios, fármacos, etc.) y sus metabolitos. Además también debe haber procesos de resorción para evitar la excreción excesiva de los nutrientes orgánicos previamente filtrados tales como glucosa, aminoácidos, péptidos y proteínas, urea y otros aniones y cationes orgánicos [1].

El riñón tiene la capacidad de sintetizar diferentes sustancias con actividad hormonal tales como los eicosanoides (derivados del ácido araquidónico implicados en el control del flujo sanguíneo renal, la natriuresis, la acción de la hormona antidiurética o la secreción de renina), la eritropoyetina (EPO) actuando sobre las células precursoras de la serie roja en la médula ósea, el SRAA, fundamental para la regulación del volumen circulante y la tensión arterial, y, la transformación y activación de la Vitamina D, tan importante en el metabolismo fosfo-cálcico del organismo [1].

3. INSUFICIENCIA RENAL EN LA CONSULTA DE AP

3.1. INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

La insuficiencia renal aguda (IRA) se define como una disminución abrupta en la tasa de filtración glomerular que ocurre durante un período menor o igual a 7 días, y persiste durante un período inferior a 90 días. Esta entidad está asociada con una alta morbilidad y mortalidad, y su reconocimiento temprano es crucial para lograr un tratamiento adecuado. El diagnóstico de IRA generalmente se basa en el historial médico, el examen físico, así como el análisis de orina y la evaluación de los índices urinarios [2].

Clásicamente se ha clasificado a la IRA según su fisiopatología en [2]:

1. Prerenal: hipoperfusión renal secundaria a hipovolemia real inducida por pérdida de fluidos (vómitos, diarrea y diuréticos), ingesta inadecuada de líquidos (es frecuente la disminución de la sed o hipodipsia primaria en los ancianos), pérdida de plasma (quemados), hemorragia, o a hipovolemia efectiva inducida por insuficiencia cardíaca, sepsis o cirrosis.

2. Renal: necrosis tubular aguda (NTA) inducida por un estado prerenal persistente y/o a la

acción de nefrotoxinas, daño rápidamente evolutivo secundario a colagenopatías, síndrome de Goodpasture, púrpura de Schönlein-Henoch, nefritis intersticial aguda (sustancias nefrotóxicas).

3. Postrenal (obstructiva): cálculos, coágulos, tumores, estenosis ureterales, hipertrofia prostática.

Para el diagnóstico diferencial, el Médico de Atención Primaria (en adelante MAP) tiene a su alcance una serie de parámetros de fácil determinación que le pueden orientar etiológicamente (Tabla 1).

PARÁMETRO	PRE-RENAL	RENAL (NTA)	POST-RENAL (>48 hs)
Densidad urinaria	>1020	<1010	<1020
Osmolaridad urinaria	>400	<350	Variable
Na orina meq/l	<20	>40	>40
EfNa % (*)	< 1	>2	Variable
Proteinuria	Variable	Variable	Variable
Sedimento urinario	Anodino	Cilindros granulosos	Variable

Tabla 1. Parámetros orientativos de los distintos tipos de IRA.*EfNa (excreción fraccional de sodio): $[(\text{Na}^+ \text{ urinario} \times \text{creatinina plasmática}) / (\text{Na}^+ \text{ plasmático} \times \text{creatinina urinaria})] \times 100$ (Fuente: adaptado de [2]).

Sin embargo, dado que el riñón envejecido tiene reducida tanto su capacidad de concentración urinaria como de reabsorción de sodio y urea, los índices urinarios deben ser interpretados con precaución en este grupo etario, ya que, durante una situación de IRA prerenal, estos pacientes suelen mostrar valores de índices que inducen a pensar erróneamente que se trata de una IRA parenquimatosa. A este cuadro de IRA que fisiopatológicamente es prerenal, pero que por índices urinarios simula ser parenquimatosa, y se resuelve con tratamiento para IRA prerenal, aunque lo hace más lentamente, se le conoce como síndrome intermedio [2].

Recientemente, dado que no existe un criterio estándar para definir con precisión la hiperozemia prerenal o la necrosis tubular aguda en la práctica diaria, pues la definición clínica es altamente subjetiva y la histopatología renal habitualmente no se realiza, se ha establecido entonces una nueva clasificación para la IRA, que se basa en su tiempo de evolución [3]:

- IRA subclínica: el diagnóstico de IRA se basa solo en el aumento de los niveles de los nuevos biomarcadores de lesión renal (NGAL, etc.) antes de cualquier manifestación clásica, tales como la elevación de la creatinina sérica y / u oliguria.
- IRA: la manifestación clínica de la lesión renal de duración inferior a 7 días, y que dependiendo de su duración, puede ser «transitoria» (≤ 48 horas) o «persistente» (> 48 horas).
- Enfermedad renal aguda: la manifestación clínica de la lesión renal que dura entre 7 y 90 días.
- Enfermedad renal crónica: la lesión renal que dura más de 90 días a partir del evento agudo.

Las causas de IRA prerenal y post-renal son de especial importancia desde el momento que su temprana identificación y tratamiento pueden prevenir la aparición de necrosis tubular aguda. Algunas enfermedades pueden predisponer al riñón a sufrir un episodio de IRA, tales como

la insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, mieloma múltiple, hipertrofia prostática, vasculitis, glomerulonefritis (rápidamente progresiva, mesangiocapilar, etc.), lupus eritematoso sistémico (LES). Otros agentes etiológicos frecuentes son el

stress post-operatorio, shock cardiogénico, shock séptico y la polifarmacia. Esta última incluye la toma de fármacos como diuréticos, laxantes y analgésicos (fundamentalmente los AINEs) (Tabla 2) [3].

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA (IRA)		
IRA prerrenal	IRA renal	IRA post-renal
<p>Bajo gasto cardíaco Insuficiencia cardíaca, etc.</p> <p>Hipovolemia Vómitos, diarrea, sudoración, hemorragias.</p> <p>Alteraciones de la presión arterial y las resistencias vasculares B-bloqueantes, IECAs, Ciclopoerina, Sd. Heparrenal, etc.</p>	<p>Necrosis tubular aguda * Cirugía, traumatismos, isquemia renal y tóxicos tubulares.</p> <p>Enfermedad tubulointersticial Infecciosas, inmunológicas, fármacos, neoplasias, etc.</p> <p>Alteración vascular Trombosis, embolia, hipertensión arterial conectivopatías, vasculitis, etc. Glomerulonefritis agudas.</p> <p>Necrosis cortical Aborto séptico, coagulación intravascular diseminada</p>	<p>Obstrucción de la vía urinaria Litiasis, tumores, hipertrofia prostática, neoplasias prostáticas o vesicales, traumamos, etc.</p>

Tabla 2. Causas más frecuentes de IRA *Las causas más habituales de NTA son la isquemia (IRA mantenida, lesiones vasculares, glomerulares e intersticiales) y los nefrotóxicos exógenos: metales, contrastes radiológicos, AINEs, antibióticos (5-10% aminoglucósidos, cotrimoxazol, anfotericina B, sulfamidas, etc.) y nefrotóxicos endógenos (bilirrubina, hemoglobina, mioglobina, hiperuricemia, etc.) [3] (Fuente: elaborado por Dr. D. Joaquín-Antonio Álvarez Gregori, Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Médico de Urgencias del Hospital Nuestra Señora del Prado. SESCAM. Toledo 45600, España)

Hay que tener en cuenta que la IRA es un síndrome renal relativamente frecuente en los ancianos pues este grupo está expuesto a enfermedades sistémicas, polifarmacia, menor capacidad para metabolización de fármacos, así como a cambios estructurales y fisiológicos producto del envejecimiento [4].

A su llegada a la consulta o, en su caso, al domicilio del paciente, se debe hacer una anamnesis y exploración exhaustiva del individuo, valorar su estado general, hidratación, estado neurológico, diuresis, función respiratoria y estado hemodinámico (frecuencia cardíaca, tensión arterial, y electrocardiograma (ECG), si fuese

posible). En caso de no presentar gravedad (por ejemplo, los casos de deshidratación leve por diarrea, disminución en la ingesta de líquidos o retención aguda de orina) el paciente puede ser manejado ambulatoriamente mediante la reposición hídrica o el sondaje urinario; sin embargo, en el supuesto de detectar signos de gravedad tales como afectación del estado general, estupor, taquicardia, alteraciones en el EKG, anuria, alteración del equilibrio ácido base o alteraciones de la coagulación, el paciente deberá ser derivado al nivel hospitalario para valoración y tratamiento (Figura 1, Tabla 1) [4].

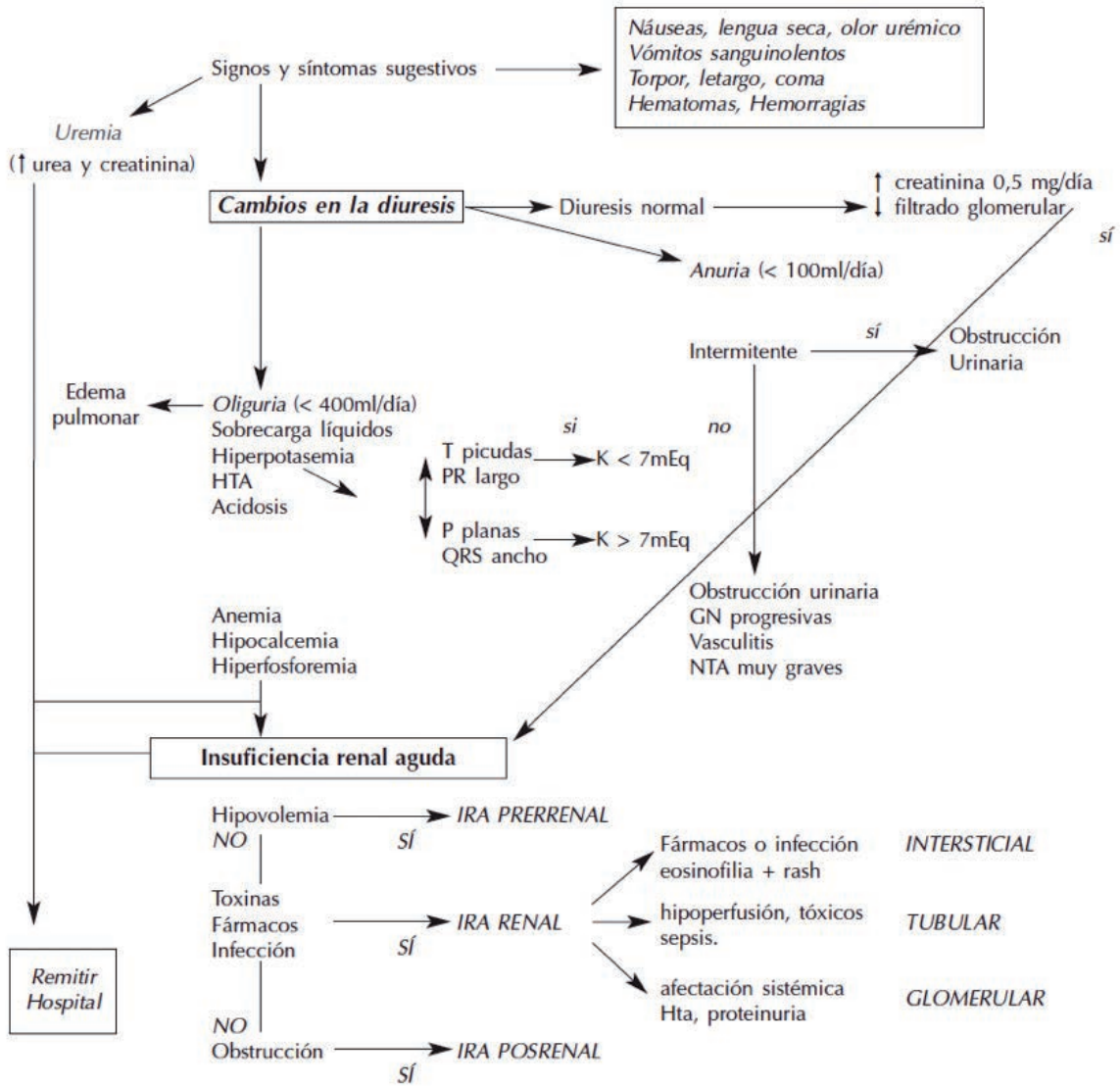


Figura 1 (Fuente [5]).

3.2. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) es la pérdida progresiva, permanente e irreversible de la función renal a lo largo de un tiempo variable, a veces incluso años y que puede ser asintomática hasta que el filtrado glomerular se haya reducido hasta aproximadamente un 25%. También se puede definir como la reducción lenta, progresiva e irreversible del número de nefronas funcionantes que lleva a una incapacidad renal para realizar sus funciones fisiológicas excretora, reguladora

del equilibrio hidroelectrolítico, ácido básico y endocrino metabólica [6, 7]

Como ya se ha tratado previamente en esta obra, la ERC es una enfermedad progresiva, con unos estadios en los que se van incrementando las manifestaciones clínicas. La progresión de la IRC sigue un patrón más o menos constante, que depende de la etiología de la enfermedad renal y del propio paciente. No obstante, esta evolución constante puede experimentar aceleraciones (nefrotoxicidad, deshidratación, etc.) o enlentecimientos (según las medidas terapéuticas implantadas).

Según los consensos de las sociedades científicas y las recomendaciones de las guías K/DOQI, existen diferentes estadios según en relación con el filtrado glomerular y el grado de albuminuria, considerándose ERC en grado 3 aquellos con FG

menor de 60 ml/min y, enfermedad renal crónica avanzada (ERCA) pacientes con filtrado glomerular (FG) menores a 30 ml/min (estadios 4 y 5). Los diferentes estadios considerados y sus posibles signos y síntomas se retratan en la Figura 1 [6, 7].

TFG (ml/min)	A1a <10	A1b 10-29	A2 30-299	A3a 300-1999	A3b ≥ 2000	Manifestación clínica
>105 (E1)						Asintomático
90-104 (E2)						Asintomático
60-89 (E2)						Asintomático
45-59 (E3a)						Poliuria, nicturia, anemia leve, hiperparatiroidismo leve.
30-44 (E3b)						Poliuria, nicturia, anemia leve, hiperparatiroidismo leve.
15-29 (E4)						Uremia, acidosis, osteodistrofia, anemia severa.
<15 (E5)						Uremia Requiere TRR

Tabla 3. Criterios para estadificación y detección de enfermedad renal crónica. TFG: tasa filtración glomerular, E: estadio, A: albuminuria (mg/día), TRR: terapia de reemplazo renal (Fuente: adaptado de [6]).

Etiología de la ERC

Existen múltiples causas que nos pueden llevar a desarrollar una ERC. El MAP debe estar familiarizado con ellas para detectarlas de manera precoz y así intentar paliar en lo posible el desarrollo de la enfermedad [2, 4].

De manera somera, diremos que, según el género, en los varones predominan los casos derivados de glomerulonefritis y las nefropatías vasculorrenales, tales como la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes mellitus (DM). En mujeres son más frecuentes las causadas por pielonefritis y las nefropatías por fármacos y quísticas. En cuanto a la edad, en la infancia, la causa más frecuente con diferencia es la malformación urológica, seguido de otras menos prevalentes como las hipoplasias, enfermedades vasculares, síndrome hemolítico urémico, glomerulopatías, tumor de Wilms y otras [2, 4].

En la edad adulta los factores predisponentes a desarrollar ERC se multiplican, entre ellas nos podemos encontrar la enfermedad vásculo-renal

(HTA), enfermedades metabólicas (preferentemente DM, aunque también otras como cistinosis o gota), glomerulonefritis, nefropatías tubulointersticiales, nefropatías por fármacos o tóxicos (AINEs, contrastes yodados, etc.), enfermedades quísticas (poliquistosis, nefronoptosis, etc.), nefropatías hereditarias (síndrome de Alport), pielonefritis, enfermedades sistémicas (LES, esclerodermia, Goodpasture, etc.), mieloma múltiple y amiloidosis, tuberculosis renal, tumores renales, traumatismos e intervenciones quirúrgicas, nefropatías asociadas a VIH y, por último, idiopáticas [2, 4].

¿Cuándo se deben realizar pruebas de función renal?

Atendiendo a las recomendaciones de las sociedades científicas, las pruebas de función renal se deben realizar a tenor de los posibles riesgos potenciales del paciente. En muchas ocasiones, el MAP descubre por una analítica de control rutinario algún indicio o cambio en ciertos

parámetros séricos que le puede poner sobre aviso para posteriormente ampliar el estudio [4, 5].

De manera resumida, las recomendaciones serían las siguientes [4, 5]:

- En la población general sana no existe recomendación específica sobre la necesidad de cribado de enfermedad renal.
- En aquellos pacientes que padezcan algún tipo de patología que potencialmente pueda desarrollar enfermedad renal, tales como los pacientes hipertensos, diabéticos o con cualquier otra enfermedad cardiovascular, se recomienda analítica de control con parámetros básicos de función renal, ionograma y proteinuria (microalbuminuria) con una periodicidad anual.
- También se recomienda control más estrecho en los pacientes ancianos y/o con importante comorbilidad como pueden ser la polifarmacia (fármacos potencialmente nefrotóxicos, diuréticos, AINEs, etc.), deshidratación importante, vómitos, diarrea, hemorragias, infecciones del tracto urinario, etc.

Pruebas de función renal

El MAP, una vez identificado un paciente con potencial riesgo de padecer o desarrollar ERC debe, de manera periódica, solicitar al laboratorio pruebas de función renal (creatinina, urea, BUN, ionograma), hemograma (para descartar anemia), coagulación, pruebas de metabolismo óseo: calcio, fósforo, parathormona intacta (PTH),

vitamina D y hormonas tiroideas, y orina con microalbuminuria. Además, es fundamental, para monitorizar y valorar longitudinalmente la función renal, calcular el FG. El FG en el momento de nacer oscila entre 16 y 20 ml/min/1,73 m² y alcanza su pico máximo de 120 ml/min/1,73 m² (rango 90-120) en mujeres y 130 ml/min/1,73 m² (rango 90-130) en hombres alrededor de los 30 años de edad, disminuyendo aproximadamente a un ritmo constante de 1 ml/min/1,73m² en la mayoría de las personas [4, 5].

Dos características fundamentales diferencian la ultrafiltración glomerular del intercambio transcapilar en otros órganos: (a) el filtrado glomerular presenta una extraordinaria permeabilidad al agua y a los pequeños solutos; y (b) el glomérulo es casi totalmente impermeable a las proteínas del tamaño de la albúmina y mayores (de ahí la suma importancia de la medición de la microalbuminuria en paciente con ERC) [4, 5].

Existen varios métodos para la obtención del FG. Tradicionalmente se han usado aclaramiento de sustancias en orina de 24 horas (inulina, creatinina). También se puede medir el FG mediante radionúclidos (Cr51EDTA, DTPA, iothalamato), sin embargo, dado que la estimación del FG mediante técnicas de aclaramiento son caras, molestas y poco fiables (recogida de la orina por el paciente, manejo tubular de creatinina, etc.) se han desarrollado varias herramientas de cálculo para estimar el FG (eFG) basadas, la mayoría de ellas, en la creatinina sérica (Tabla 4) [4, 5].

Año	Autor	Fórmula de FG (ml/min/1,73 m ²)
1973	Jellife	FG=98-[0.8x (edad-20)] / Creat. sérica x (superf. corporal/1.73) x [0.9 si mujer]
1974	Kampmann	FG=Cre. orina x peso x 100 / Cre. Sérica
1976	Rowe	FG=133 - 0,64 x edad
1976	Cockcroft	FG=(140-edad)x peso (x 0,85 si mujer) / (Creat. serica x 72)
1987	Keller	FG=130 -edad (siempre que Creatinina sérica sea inferior a 1.4 mg/dL)
1993	Walser	FG=7.57 x (Cre. sérica mmol/L) ⁻¹ -0.103 x edad + 0.096 x peso ^{-6.66}
1995	Nankivell	FG=6,7/Cre. sérica (mmol/L) + 0.25 x peso - 0.5 x urea -0.01 x altura ² + 35 (25 si mujer).
1997	Baracskey	FG=1/2[100/Cre. sérica]+88 - edad
1999	MDRD	FG=170 x [Cre. sérica] ^{-1,0,999} x [8] ^{-0,175} x [0,762 si mujer]x [1,180 afroamericano] x [9] ^{-0,170} x [Alb] ^{+0,318}
2004	MDRD-4	FG=186.3 x [Cre. sérica] ^{-1,154} x [8] ^{-0,203} x [0,742 si mujer] x [1,142 si afroamericano]

2005	MDRD-IDMS	FG = 175 x (creatinina/88,4) ^{-1,154} x (edad) ^{-0,203} x (0,742 si mujer) x (1,210 si raza negra)
2007	MDRD-6	FG estimado = 170 x (creatinina/88,4) ^{-0,999} x (edad) ^{-0,176} x (urea x 2,8) ^{-0,170} x (albúmina/10) ^{0,318} x (0,762 si mujer) x (1,180 si raza negra)
2009	CKD-EPI	FG = 141 x min(Scr/κ, 1) ^α x max(Scr/κ, 1) ^{-1,209} x 0,993 ^{edad} x 1,018 [si mujer] Donde Scr es creatinina sérica, κ es 0,7 para mujeres y 0,9 para varones, α es -0,329 para mujeres y -0,411 para varones.
2010	DAF	FG= 80 / Creat. Sérica (70 si mujer)
2011	Gregori-Macías	FG= 480.7902/ Creat. Sérica ^{0.513288} x 1.008072 ^{edad} x peso 0.298963
2012	BIS	FG= 3736 X Creat. Sérica ^{-0.87} x edad ^{-0.95} x 0.82 (si es mujer)

Tabla 4. Ecuaciones para la estimación del FG. En sombreado las recomendadas por las Sociedades Científicas (Fuente: elaborado por Dr. D. Joaquín-Antonio Álvarez Gregori, Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Médico de Urgencias del Hospital Nuestra Señora del Prado. SESCAM. Toledo 45600, España)

Diagnóstico de ERC

Los conceptos de ERC y enfermedad renal terminal no se encuentran definidos de manera universal. De hecho, el concepto de enfermedad renal terminal (ERT) en los Estados Unidos es un término administrativo que indica que un paciente se encuentra en tratamiento renal sustitutivo, ya sea en diálisis o esperando trasplante renal. En consecuencia, la expresión ERT clasifica a los pacientes de acuerdo con el tratamiento que reciben y no con su capacidad funcional renal. Así, una persona con un filtrado glomerular de menos de 15 ml/min/1,73 m² estaría encuadrada en el estadio previo a precisar tratamiento renal sustitutivo, pero no cumpliría los requisitos estadounidenses de enfermo renal terminal. En España, los criterios de diagnósticos de ERC, independientemente de la edad, se han establecido a partir de un documento de consenso entre la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.) y la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular, basados en un FGe menor de 60 ml/min/1,73 m² mantenido durante un período no inferior a tres meses, criterio que también ha sido adoptado en Gran Bretaña, donde los médicos de atención primaria deben llevar un registro de pacientes que presenten un FGe inferior a la citada cifra de 60 ml/min/1,73 m² [4, 5].

Las estimaciones de filtrado glomerular, en especial las obtenidas con la fórmula MDRD o CKD-EPI son, sin ninguna duda, válidas para la estadificación y el seguimiento de la progresión en pacientes ya diagnosticados de ERC. Sin

embargo, el uso del FGe menor de 60 ml/min para el rastreo en pacientes sin diagnóstico conocido de ERC no sólo es controvertido sino quizá desaconsejado [4, 5].

Por otra parte, establecer un diagnóstico incorrecto de ERC mediante estimaciones del FG menores de 60 ml/min obtenidas de análisis rutinarios de laboratorio podría ser considerado arbitrario e insuficiente y especialmente inadecuado en la población anciana (mayores de 70 años). Como resultado, y teniendo en cuenta las cifras de prevalencia de ERC derivadas de diagnósticos basados exclusivamente en filtrados glomerulares menores de 60 ml/min, podríamos inferir que en una población como la española de 45.000.000 de habitantes, de los cuales el 20% son mayores de 70 años (INE 2010) y cuyas cifras de prevalencia oscilan entre el 21,4% y el 33,7%, estaríamos hablando de aproximadamente entre 1,9 y 3 millones de personas con ERC erróneamente diagnosticadas [4, 5].

Todo ello podría derivar en, al menos, tres efectos adversos que deben tenerse en cuenta [4, 5]:

1. El diagnóstico equivocado de ERC puede crear una lógica angustia y preocupación en el paciente.
2. La derivación innecesaria a consulta especializada de nefrología lo que, además de las molestias para el paciente, genera un mayor gasto sanitario en tiempo, personal y recursos.
3. Finalmente, y muy importante, el error diagnóstico como ERC de un paciente que no lo

es, podría producir, como de hecho así sucede en muchos casos, que fuese excluido de tratamientos necesarios para algunas enfermedades (p. ej., hematológica, oncológica u otras) basados en que en el prospecto del medicamento figurase «contraindicado en insuficiencia renal» o, particularmente en personas ancianas, no ser incluidos en ciertos ensayos clínicos debido a la tendencia que existe a asimilar FGe <60 ml/min con ERC, con el consiguiente perjuicio que ello supone.

Para evitar en lo posible las consecuencias de este grave error diagnóstico, se ha creado una nueva fórmula de cribado de ERC poblacional derivada de los parámetros de salud (clínica, bioquímica, imagen y en algunos casos biopsia renal) y no en el valor crítico de FGe menor de 60 ml/min, basada en las cifras de hematocrito, urea sérica y corregida según género, la fórmula HUGE = 2,505458 – (0,264418 x Hematocrito)

+ (0,118100 x Urea) [+ 1,383960 si es hombre], que permite diferenciar entre FGe <60 ml/min e ERC con alta sensibilidad y especificidad, especialmente en personas mayores de 70 años.9 [4, 5].

Manejo del paciente con ERC en AP

Como en cualquier otro ámbito del acto médico, el MAP para un correcto diagnóstico y manejo del paciente, debe llevar a cabo una anamnesis completa donde se recojan los síntomas sugestivos de ERC, su tiempo de evolución, las posibles causas y los factores que pueden influir en su curso. Posteriormente se debe llevar a cabo una exploración completa y exhaustiva por aparatos (ver Tabla 5) y a continuación pedir las pruebas complementarias oportunas analíticas (sangre y orina), de imagen (RX, Ecografía) y biopsia, si fuese necesaria (Tabla 6) [10, 11]

General	Coloración Hidratación Prurito, excoriaciones y lesiones de rasgado, etc.	Palidez-anemia Pliegue-deshidratación Hiperparatiroidismo, depósitos calcio, etc.
Neurológico	Alteraciones del comportamiento, mioclonías, dispraxia. Insomnio, asterixis, somnolencia. Piernas inquietas, dolores, etc. Hiporreflexia, debilidad, parálisis Sarcopenia	Uremia, demencia de diálisis. Neuropatía periférica Neuropatía progresiva Balance nitrogenado negativo.
Cardio-respiratorio	HTA, disnea, edema, etc. Roce pericárdico, soplos, etc. Palidez, cianosis distal, etc.	Sobrecarga hídrica, etc. Pericarditis urémica. Arteriosclerosis acelerada.
Digestivo	Anorexia, náuseas, vómitos, etc. Fetor urémico y mal sabor de boca. Hemorragias digestivas. Ascitis Estreñimiento, diarrea. Hepatopatía, ardor, pirosis.	Uremia elevada. Urea-amoniaco en la saliva. Alteraciones de la coagulación. Idiopática. Mayor incidencia de hepatitis virales, diverticulitis y úlceras.
Endocrino	Amenorrea, esterilidad, abortos precoces. Impotencia Intolerancia a la glucosa, hipoglucemias en pacientes diabéticos.	Niveles bajos de estrógenos. Niveles bajos de testosterona. Menor metabolización renal de insulina.
Osteomuscular	Dolores óseos y fracturas patológicas. Calcificaciones anómalas oculares, subcutáneas.	Osteodistrofia renal. Hiperparatiroidismo.

Tabla 5. Exploración física del paciente con ERC (Fuente: elaborado por Dr. D. Joaquín-Antonio Álvarez Gregori, Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Médico de Urgencias del Hospital Nuestra Señora del Prado. SESCAM. Toledo 45600, España)

Prueba	Valor diagnóstico			
Hematología y coagulación	Anemia (habitualmente, normocítica, normocrómica). Puede ser hipocrómica y microcítica si asocia déficit de hierro. Tiempo de protrombina alargado. Aumento de triglicéridos y LDL, disminución de HDL.			
Bioquímica [val. Normales] Creatinina [0,5-1,2 mg/dL] Urea [10-40 mg/dL] Acido úrico [< 6mg/dL] Na ⁺ [135-145 meq/L] K ⁺ [3,5-5 meq/L] Ca ⁺ [8,5-10,4 mg/dL] P ⁺ [3-4,5 mg/dL] Mg ²⁺ [1,5-2,2 mg/dL] PTH [10-60 pg/ml]	En estadios avanzados comienza a aumentar la urea sérica, creatinina y ácido úrico. Hiponatremia, hiperpotasemia, hipocalcemia resistente a PTH, hiperfosforemia e hipermagnesemia. Se puede producir acidosis metabólica por incapacidad de excreción renal de hidrógeno, disminución del bicarbonato.			
Análisis de orina* (minutada o de 24 horas)	Técnica	V. normales	Microalbuminuria	Proteinuria
Proteinuria	Orina 24 h (mg/24h)	< 30	30-299	≥ 300
Microalbuminuria	Orina minutada (µg/min)	< 20	20-199	≥ 200
Cociente Albumina/Creat (mg/g)	Alb/Creat. (mg/min)	< 30	30-299	≥ 300

Tabla 6. Pruebas de laboratorio. * El aumento de persistente de la excreción de proteínas en orina es un indicador altamente fiable de daño renal. La microalbuminuria es un marcador muy sensible para daño renal debido a DM, HTA o enfermedad glomerular mientras que la excreción elevada de proteínas de bajo peso molecular es un indicador muy sensible para algunos tipos de enfermedad túbulo-intersticial (Fuente: elaborado por Dr. D. Joaquín-Antonio Álvarez Gregori, Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Médico de Urgencias del Hospital Nuestra Señora del Prado. SESCAM. Toledo 45600, España)

Para confirmar el diagnóstico de proteinuria o microalbuminuria es necesario observarlo en al menos 2 de 3 muestras recogidas en un intervalo de 3 a 6 meses, preferiblemente con la primera orina de la mañana y sin haber realizado ejercicio físico intenso en las 24 horas previas [10, 11].

Las pruebas de imagen son otras de las pruebas complementarias básicas en un paciente con enfermedad renal, de ellas, sin duda, la más útil por su inocuidad, rapidez, bajo coste, alto rendimiento y sencillez de realización (incluso en atención primaria), es la ecografía. Nos permite visualizar el tamaño, la posición y las posibles asimetrías, valorar su ecogenicidad, el estado del sistema pielocalicial y la diferenciación córticomedular. Es de primera elección ante la sospecha de enfermedad quística, litiasis y uropatía obstructiva y permite hacer seguimiento evolutivo de la enfermedad. Las indicaciones para la realización de ecografía renal desde la consulta de medicina de familia son la HTA de difícil control o con sospecha de hipertensión secundaria, cólicos nefríticos, hematuria sin signos de infección asociada, sospecha de uropatía

obstructiva, dolor lumbar de etiología no filiada, alteración del sedimento urinario o proteinuria persistente y deterioro de la función renal (remitir a Nefrología) [10, 11]

Seguimiento en consulta de AP y criterios de derivación

Como hemos dicho en un principio, el trabajo de la Medicina de Familia es amplio, fundamentalmente debería estar orientado a la promoción de la salud, la prevención primaria y, en caso de enfermar, al seguimiento crónico y la prevención secundaria de nuevos eventos o complicaciones. Es este sentido, el MAP debe primero conocer y aconsejar a sus pacientes sobre las posibles causas desencadenantes o agravantes de una insuficiencia renal. En caso de ya ser un enfermo renal, la labor fundamental será el seguimiento y control a largo plazo, en colaboración con el nefrólogo, de las patologías asociadas y/o condiciones que potencialmente faciliten la progresión de la enfermedad. En la Tabla 7 se muestran las maniobras, objetivos y posibles pautas en el seguimiento del ERC [10, 11].

CONTROL	OBJETIVOS	MEDIDAS
Tensión arterial	TAS < 130 TAD >80 (75 si microalbuminuria).	Dieta baja en sodio. Pérdida de peso y ejercicio. Antihipertensivos (IECA, ARAII)
Glucemias (DM)	Control de Glucemias HbA1c < 7	Pérdida de peso, evitar sedentarismo. Terapia antidiabética (preferiblemente insulinización) PRECAUCIÓN METFORMINA
Anemia	Habitualmente normocítica normocrómica (ocasionalmente pueden asociar déficit de Fe ²⁺⁺)	Suplementos hierro. EPO (valorar necesidad)
Dislipemias	Evitar niveles elevados de LDL Evitar niveles bajos de HDL. Evitar hipertrigliceridemia.	Dieta adecuada, ejercicio. Hipolipemiantes (estatinas, fibratos, omega 3)*
Obesidad/Malnutrición	Evitar obesidad y malnutrición o déficit vitamínicos. Evitar hiperlipemia e hipertrigliceridemia Evitar hiperuricemia.	Dieta de restricción proteica, baja en grasas y pobre en sal * Restricción ácido úrico.
Complicaciones metabólicas, hidroelectrolíticas y ácido-base.	Evitar descompensaciones diabéticas (hiper-hipoglucemias) Cetoacidosis. Síndrome hiperosmolar. Acidosis metabólicas. Hiponatremias. Hiperpotasemias. Hipocalcemias. Hiperfosfatemias.	Dieta y control glucémicos. Restricción ingesta de fósforo y potasio. Suplementos de calcio. Vitamina D. Resinas intercambio iónico. EVITAR HIDROXIDO DE ALUMINIO.
Balance hídrico	Edema, poliuria, oliguria o anuria.	Control de ingesta y eliminación de líquidos. Diuréticos (ionogramas control)
Comorbilidad: Insuficiencia cardíaca. HTA mal controlada. Arritmias cardíacas. Cardiopatía isquémica. Pericarditis urémica. Prurito. Anemia. Alteraciones coagulación (trom- bopenia urémica) Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento). Síntomas neuromusculares (calam- bres, piernas inquietas, parestesias)	Frenar la progresión de ERC	Diuréticos, IECA-ARAII. Antiarrítmicos (digoxina, calcioantagonistas). Valorar anticoagulación oral. Betabloqueantes* Hidratantes, antihistamínicos. Eritropoyetina Laxantes, antieméticos. Correcta hidratación. VALORAR TRATAMIENTO SUSTITUTIVO

Tabla 7. Controles y pautas en el enfermo renal crónico a llevar a cabo por el MAP.* La restricción salina es la norma general, pero habrá que valorar individualmente cada paciente. Debemos recordar la tendencia a la hiponatremia en ancianos, facilitada por una conjunción de su menor habilidad para la reabsorción de sodio en el asa de Henle y el habitual tratamiento depletivo diurético.* Manejar B-bloqueantes con precaución, mejor evitar salvo condiciones de insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica que así lo requieran.* Estatina y fibratos son fármacos potencialmente nefrotóxicos. Los pacientes han de ser vigilados estrechamente (Fuente: adaptada de [10]).

El paciente visto en AP debe ser derivado a consulta de Nefrología siempre en el caso de haber detectado un posible caso de enfermedad renal, correctamente documentado en un informe clínico donde se reflejen los datos de la anamnesis, signos y síntomas sugerentes y pruebas complementarias (de función renal, analíticas, pruebas de imagen, etc.). En el caso de ser un paciente ya conocido y diagnosticado de ERC, el MAP será el principal responsable de su seguimiento y control (ver sección), con revisiones periódicas en Nefrología y los controles conjuntos oportunos AP -Especialidades de área (endocrinología, cardiología, etc.) [10, 11].

Pacientes en diálisis y trasplantados

La diálisis es un tratamiento sustitutivo renal que cumple con las labores depurativas del riñón sin alcanzar las funciones metabólico-endocrinas, corregidas por otros medios. Los enfermos de diálisis están muy vinculados con la Unidad de Diálisis, donde el nefrólogo hace tanto la asistencia clínica general como la específica derivada de la propia técnica dialítica, uremia y patología espontánea. Por ello el papel del médico de familia consistirá en atender las complicaciones inter dialíticas e identificar situaciones que pueden ser incluso mortales si no hacemos una intervención rápida durante el tiempo de espera de la ambulancia y durante el traslado al hospital de referencia

Tipos de diálisis

Diálisis peritoneal: Depuración mediante la membrana peritoneal natural [2, 4]

Material utilizado [2, 4]:

- Catéter peritoneal de silicona, implantado a través de la pared abdominal.
- Conectología con sistemas cerrados. Bolsas de soluciones dialíticas.
- Cicladora (si DPA).

Las complicaciones más grave que nos podemos encontrar en los pacientes en DP es la peritonitis primaria asociada a la DP. Los enfermos, normalmente asintomáticos comienzan a quejarse de molestias abdominales con estado nauseoso, característicamente sin fiebre [2, 4].

Conducta [2, 4]:

- Exploración física encontrando signos de irritación peritoneal.
- Tomar una muestra del líquido de diálisis que será turbio, y toma de muestra para citológico y cultivo.

- Derivar a Hospital de referencia.
- Si hubiera necesidad de inspeccionar el catéter de DP, hacerlo en campo estéril

No debemos [2, 4]:

- Confundirlo con una peritonitis secundaria a otra etiología y enviarlo a cirugía de otro hospital distinto del de referencia, que incluso no puede tener servicio de nefrología, para diagnóstico diferencial y tratamiento quirúrgico de abdomen agudo. Aspirar del catéter, está formalmente contraindicado.
- En el caso de sangrado, si tras 15 minutos de compresión, no se cohibe el sangrado, derivar al hospital de referencia.

Hemodiálisis [2, 4]:

- Acceso vascular (fístula o catéter).
- Riñón artificial.
- Tratamiento del agua.
- Centro de diálisis.

El control del paciente con tratamiento fundamentalmente se realizará desde el Servicio de Nefrología, y más concretamente la unidad de diálisis. Sin embargo, hay ciertas complicaciones, generalmente inter dialíticas que debemos diagnosticar y comenzar su tratamiento en tanto esperamos la ambulancia para traslado al hospital de referencia [2, 4].

Las complicaciones que vamos a ver con mayor frecuencia con necesidad inmediata de diagnóstico y tratamiento son la sobrecarga de volumen y la hiperpotasemia. Otras menos frecuentes son la infección y/o trombosis de la fistula arterio-venosa (AV) y la salida-arrancamiento del catéter de HD [2, 4].

En el caso de sobrecarga de volumen, los enfermos, normalmente asintomáticos comienzan generalmente al día siguiente de la HD, la mayoría de las ocasiones en fin de semana sábado o domingo, con tos no productiva, agobio respiratorio. La conducta a seguir es preguntar si habitualmente tiene diuresis y en qué cantidad [2, 4].

No debemos [2, 4]:

- Administrar furosemida i.v. y esperar a ver si mejora al orinar.
- Sondar a no ser que haya evidencia de una uropatía obstructiva, situación extraordinariamente infrecuente en pacientes en HD.
- En caso de hiperpotasemia, debemos preguntar si ha hecho transgresión dietética de alimentos ricos en K⁺ como patatas fritas, frutos secos, fruta fresca. Los pacientes tienen dietas con los alimentos de los que no deben abusar.

- Realizar inmediatamente ECG y si aparecen signos de hiperpotasemia como T picudas, canalizar una vía, administrar 1 ampolla de gluconato cálcico i.v y continuar con una perfusión de 500 ml solución glucosada al 5% con 5 U.I. de insulina mientras se espera la llegada de la ambulancia para su derivación a Urgencias hospitalarias.

No debemos [2, 4]:

- Retrasar el traslado al hospital.
- En el caso de trombosis de la fistula A-V, el paciente puede notar que la fistula le ha dejado de funcionar, que no oye ni siente el latido de la fistula (ausencia de frémito).

Conducta [2, 4]:

Exploración: En una fistula AV normo-funcionante se ausculta un soplo en locomotora y se palpa un frémito. Si no se palpa el frémito sobre la fistula ni se escucha el soplo, son signos inequívocos de trombosis de la fistula.

Debemos remitir al Servicio de Nefrología de referencia sin urgencia extrema pero lo antes posible (en plazo de horas).

No debemos: Iniciar protocolos de anticoagulación ni trombólisis a no ser que haya un protocolo conjunto con el Servicio de Nefrología.

Pacientes trasplantados renales

El número de trasplantes renales en la mayoría de los países desarrollados en los últimos años se ha incrementado de manera progresiva. Los nuevos fármacos inmunosupresores han prolongado la supervivencia media de los injertos renales y los límites de edad se han reducido, siendo hoy en día práctica habitual la realización de trasplantes en pacientes de más de 60 años. Por todos estos hechos, la presencia de pacientes trasplantados renales con problemas médicos en Atención Primaria es cada vez más frecuente. El manejo de muchos de estos problemas no difiere de las pautas habituales en pacientes no trasplantados, pero es preciso considerar siempre el tratamiento inmunosupresor que reciben, sus efectos secundarios y las patologías específicas más frecuentes en estos enfermos [2, 4] (Tabla 8).

COMPLICACIONES	CAUSAS	MANEJO
Cardiovasculares	HTA Obesidad Tabaquismo Diabetes Mellitus Dislipemias. Fármacos (esteroides, inmunosupresores, AINEs)	Control sobre los factores de riesgo. Medidas higiénico dietéticas y tratamiento. adecuado específico de cada problema.
Diabetes Mellitus (previa o post-transplante)	Esteroides Inmunosupresores, etc.	Medidas higiénico dietéticas (evitar obesidad, sedentarismo, etc.) Antidiabéticos orales Insulinoterapia
HTA (¾ partes de trasplantados renales).	Rechazo del injerto Recidiva de la enfermedad Estenosis arteria renal Producción renina por riñones nativos Inmunosupresores	Control y seguimiento periódico. Antihipertensivos (control de función renal frecuente) Derivar a unidad de trasplante si sospecha de rechazo o fallo del injerto.
Infecciones (en relación con el tratamiento Inmunosupresor y su dosis)	MES 1º: Bacterias (neumonías, herida quirúrgica, catéter, etc.) MES 2º: Virus (CMV, EB, etc.) Infecciones urinarias frecuentes Infecciones respiratorias (nocardia, pneumocystis jirovecii, aspergillus, etc.) Infecciones SNC (listeria, tuberculosis, etc.)	Diagnóstico clínico y tratamiento (tratamiento). Antibiótico precoz. Si datos de afectación respiratoria o neurológica severas → derivación a urgencias hospitalarias.

COMPLICACIONES	CAUSAS	MANEJO
Digestivas (muy frecuentes y de alta mor- bimortalidad)	Hemorragia digestiva. Hepatopatías (VHC, VHB, EB, CMV, etc.) Pancreatitis. Esofagitis/estomatitis por <i>Candida albicans</i> . Úlcus péptico. Colitis isquémica. Diverticulitis, etc.	Tratamiento según etiología y sintoma- tología.
Alteraciones de la función renal	Obstrucción vía urinaria Rechazo agudo Nefrotoxicidad fármacos	Anamnesis y exploración. Aproximación diagnóstica. Contacto con nefrología/Unidad de trasplantes para pruebas complemen- tarias.
Oseas Osteoporosis Hipercalcemia Hiperparatiroidismo	Estímulo PTH Esteroides Disminución absorción de calcio.	Paratiroidectomía si Calcemia > 12 mg/dL al primer año. Suplementos calcio oral. Evitar sedentarismo, alcohol y tabaco. Reducción esteroides
Neoplasias	Tipos más frecuentes: Carcinomas de piel y labios Linfomas No Hodgkin Sarcoma de Kaposi Carcinoma hepático. Carcinoma de periné, vulva, cérvix.	Detección precoz Reducción inmunosupresión Derivación Oncología

Tabla 8. Complicaciones más frecuentes del paciente trasplantado. HTA=hipertensión arterial, PTH=hormona paratiroidea, VHC=virus de hepatitis C, VHB=virus de hepatitis B, EB=Epstein Barr, CMV=citomegalovirus. (Fuente: elaborado por Dr. D. Joaquín-Antonio Álvarez Gregori, Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Médico de Urgencias del Hospital Nuestra Señora del Prado. SESCAM. Toledo 45600, España)

4. PATOLOGÍA UROLÓGICA MÁS FRECUENTE EN LA CONSULTA DE AP

Tal y como se mencionaba en la introducción de este capítulo nos centraremos en esta sección en dar unas breves y rápidas pinceladas de la patología urológica más frecuente que el Médico de Atención Primaria puede encontrarse en su consulta.

4.1. INFECCIONES URINARIAS EN EL ADULTO

Se considera que existe infección de las vías urinarias cuando existen gérmenes patógenos en la orina. El diagnóstico se lleva a cabo, como en todo acto clínico, a través de la anamnesis y

exploración del paciente, tomando en cuenta los signos y síntomas, así como las pruebas complementarias (tiras de leucocitoesterasa, urocultivo, pruebas de imagen si fuesen necesarias) [12, 13].

Es un motivo de consulta frecuente que representa casi el 10% de las visitas al Médico de Familia, el segundo en frecuencia de entre todos los procesos infecciosos, más habitual en pacientes institucionalizados y en mujeres, siendo casi un 25% de ellas las que presentan ITUs recurrentes [12, 13].

Etiológicamente el 95% de las infecciones urinarias son monomicrobianas pero se sabe que en el caso de las ITUs complicadas suelen estar implicados dos o más agentes patógenos (Tabla 9) [12, 13].

Bacterias:	
❖ <i>E. coli</i>	79 %
❖ <i>Proteus, Klebsiella</i>	2-4 % (ancianos, litiasis, sonda)
❖ <i>S. saprophyticus</i>	4-5 %
❖ <i>Enterococcus spp</i>	2-3% (ancianos, sonda, antibióticos)
❖ <i>Streptococcus agalactiae</i>	1.8 % (embarazada)
❖ <i>Staphylococcus aureus</i>	1% (más frecuente en sonda)
Hongos: Candida	1% (sonda, instrumentación, diabetes mellitus, antibióticos)
Virus: Adenovirus, poliomavirus, CMV	(SIDA, trasplantados)

Tabla 9. Agentes etiológicos más frecuentes en 2019 según la Asociación Española de Urología. CMV=citomegalovirus, SIDA=síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Fuente: adaptado de [13]).

Las infecciones urinarias pueden clasificarse según el lugar de la infección, cistitis (vías urinarias bajas) y pielonefritis (vías urinarias altas), según la presencia de síntomas: sintomática o asintomáticas, según el origen de la infección; comunitarias o institucionales (nosocomiales) y según su forma de presentación, complicadas o no complicadas [12, 13].

Según los criterios de Stamm, es suficiente para sospechar ITU y comenzar tratamiento la conjunción de sintomatología clínica sugerente sumado a la presencia de leucocituria (tira de leucocitoesterasa). Posteriormente ha de ser confirmado con urocultivo pre y post-tratamiento (Tabla 10) [13].

Tipo paciente	ITU sintomáticas	Bacteriurias asintomáticas
Mujeres	1 urocultivo ≥ 100 ufc/ml	2 urocultivos consecutivos en > 24 h. > 100.000 UFC/ml (B-II)
Hombres	1 urocultivo ≥ 1.000 ufc/ml	1 urocultivo > 100.000 UFC/ml (B-III)
Sonda urinaria	1 urocultivo ≥ 1.000 ufc/ml	1 urocultivo > 100.000 UFC/ml (A-II)

Tabla 10. Criterios diagnósticos de ITU por urocultivo. ITU=infección del tracto urinario, UFC=unidades formadoras de colonias (Fuente adaptado de [13]).

Los síntomas que puede o suelen acompañar a la infección de orina son los clásicos del síndrome miccional: disuria, polaquiuria, tenesmo, dolor suprapúbico, etc. con o sin hematuria y/o

exudados; sin embargo debemos tener en cuenta que pueden estar o no presentes, total o parcialmente, y que no solo aparecen en la patología infecciosa (Tabla 11) [13].

	Clínica	Gérmenes	Piuria	Hematuria	Urocultivo
Cistitis	Inicio agudo Síntomas intensos Síntomas miccionales	<i>E. coli.</i> <i>S. saprophyticus</i> Otros	Sí	40%	10^2 - 10^5 UFC/ml
Vaginitis	Leucorrea Disuria externa Dispareunia Síntomas continuos	<i>Candida</i> <i>Trichomonas</i>	Poco frecuente	Poco frecuente	$<10^2$ UFC/ml
Uretritis	Síntomas suaves Inicio solapado Flujo vaginal o sangrado por cervicitis concomitante Antecedentes sexuales	<i>Gonococo*</i> , <i>Chlamydia sp**</i> , <i>Ureaplasma sp.</i> , <i>Herpes</i>	Sí	Poco frecuente	$<10^2$ UFC/ml

Tabla 11. Clínica, etiopatogenia y signos diferenciales con infecciones no urinarias. UFC=unidades formadoras de colonias.

*Tratamiento: Ceftriaxona 500 mg IM monodosis o azitromicina 1gr v.o. monodosis.

** Tratamiento: Doxiciclina 100 mg/12 horas 7 días o azitromicina 1gr. v.o. monodosis (Fuente: adaptado de [13]).

El MAP debe estar atento ante signos de una infección de la vía urinaria que afecta a la vía urinaria superior y el parénquima renal, la pielonefritis. Ésta se caracteriza clínicamente por la aparición de la triada conformada por fiebre (escalofríos), dolor lumbar y síndrome miccional, encontrando además en las pruebas complementarias, frecuentemente, bacteriuria, piuria, leucocitosis y posible alteración de la función renal [12, 13].

La pielonefritis aguda es una infección potencialmente grave que precisa valoración hospitalaria con posible ingreso y tratamiento antibiótico intravenoso ya que se considera infección urinaria complicada per sé, salvo en el caso de tratarse de mujer joven (menor de 35 años) no embarazada, sin otros factores o comorbilidad asociada (diabética, inmunodeprimida, etc.), en los que se

puede realizar tratamiento ambulatorio con valoración por el MAP en las primeras 48 horas para ver la evolución favorable [12, 13]

Las pautas antibióticas varían ligeramente según se atiendan a las indicaciones de las Sociedades americana, europea o española, siendo cualquiera de ellas válida y usada normalmente. El MAP debe tener en cuenta a la hora de pautar un tratamiento empírico el estado general del paciente, la posible etiología, la edad, las posibles alergias o contraindicaciones y la naturaleza de la infección (recurrente, recidivante, complicada, etc.) para elegir el tipo y la duración del antibiótico (Tabla 12). Lógicamente, una vez recibido el informe del urocultivo y el antibiograma, el MAP ajustará o modificará la pauta antibiótica más adecuada [12, 13].

Fármaco	Dosis ITU	Dosis ITU complicada/Pielonefritis que no precise ingreso.
Cefuroxima-Axetilo**	500 mg/12 horas 3 días	500 mg/12 horas 10 días
Ciprofloxacino*	No recomendado	500-750 mg/12 horas 7 días (la resistencia a quinolonas en su área debe ser menor del 10%)
Fosfomicina trometamol**	3 gr/dosis única	No indicado de primera elección.
Levofloxacino	No recomendado	750 mg/24 horas 5 días
Nitrofurantoína	100 mg/12 horas 5 días	No recomendado
Norfloxacino	No recomendado	No refiere
Ofloxacino	No recomendado	No refiere
Trimetoprima	200 mg/12 horas 5 días	No indicado sin asociación.
Trimetoprim-Sulfametoxazol	160/800 mg/12 horas 3 días	160/800 mg/12 horas 14 días
Amoxicilina-Clavulánico	No recomendado	No se cita.

Tabla 12. Pautas antibióticas ambulatorias recomendadas según la European Association of Urology. ITU=infección del tracto urinario. * No deben usarse antibióticos a los que el paciente pudiera ser alérgico y/o que en España han mostrado gran tasa de resistencia, especialmente en pacientes ancianos o institucionalizados. Asimismo, las dosis deberán ajustarse en función de la farmacocinética propia de cada paciente. ** En embarazadas se recomiendan cefalosporinas de 1ª generación o fosfomicina trometamol por su mayor tolerancia y menor toxicidad fetal (Fuente adaptado de [12]).

Debemos tener en cuenta que las bacterias aisladas pueden variar en frecuencia y patrón de resistencias. Por este motivo es conveniente estar informados y familiarizados con las tasas locales de aislamientos que proporcionan los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva, que se actualizan periódicamente, así como seguir las recomendaciones particulares de los Programas de

Optimización de Uso de Antibióticos (PROA). La implementación de estos PROA persigue tres objetivos básicos [14]:

- Mejorar los resultados clínicos de los pacientes con infecciones,
- Minimizar los efectos adversos asociados al uso de antibióticos (entre ellos, la aparición y diseminación de resistencias) y

- Garantizar el uso de tratamientos costo-eficaces.
En España, la implementación de los PROA es una de las acciones que se llevan a cabo en el ámbito del Programa Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) [15].
En resumen, conviene tener presentes unos conceptos generales básicos en cuanto a las infecciones del tracto urinario que se exponen a continuación:
 - Se trata de una patología de gran prevalencia.
 - A la hora de pautar tratamiento antibiótico empírico debe considerarse que los de menor resistencia microbiana en España son: fosfomicina, nitrofurantoína y cefuroxima axetilo.
 - Las ITUs en varones siempre se consideran complicadas.
 - Las ITUs o bacteriurias, aunque sean asintomáticas, siempre deben de tratarse en embarazadas.
 - Las pielonefritis agudas son infecciones graves, complicadas, que deben ser valoradas en las primeras 48 horas y derivadas obligatoriamente al nivel hospitalario (salvo el caso de mujer joven no embarazada)
 - Los pacientes con sonda permanente NO deben ser tratados profilácticamente ni de forma sistemática ya que al mes de sondaje el 100% presentan bacteriuria, sin embargo, no tienen síntomas.
- Como resumen, se ilustra a continuación un algoritmo orientativo de manejo de las infecciones urinarias en el adulto en la consulta del MAP (Figura 2).

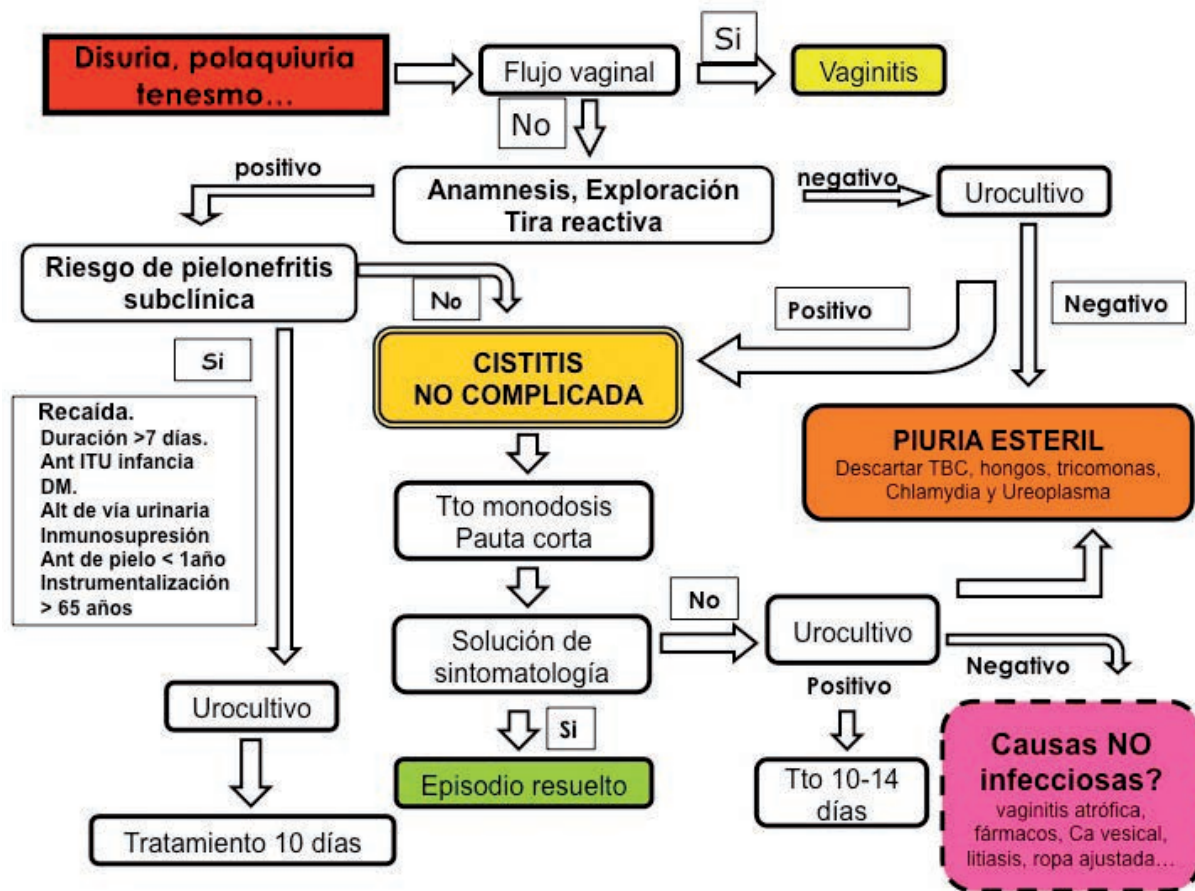


Figura 2. Algoritmo infecciones del tracto urinario. (Fuente: adaptado de SEMFYC (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria)).

4.2. BALANITIS Y BALANOPOSTITIS

Se define balanitis como la inflamación del glande, que, si afecta al prepucio se denomina

balanopostitis. Es una patología relativamente frecuente que representa aproximadamente el 11% de la patología genitourinaria en el varón. Su etiología se expone en la Tabla 13 [12].

Infeciosas	Dermatológicas	Miscelánea
Hongos (Cándida albicans) Bacterias (G. Vaginalis, Streptococo A, S. Aureus, etc.) Virus (Herpes, VPH, etc.)	Liquen escleroso Balanitis de Zoon Balanitis circinada Enfermedad De Bowen Psoriasis Pénfigo	Irritantes Escasa higiene Dermatitis contacto Traumatismos S. Stevens-Johnson

Tabla 13. Etiología de las balanopostitis. VPH=virus de papiloma humano (Fuente: elaborado por Dr. D. Joaquín-Antonio Álvarez Gregori, Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Médico de Urgencias del Hospital Nuestra Señora del Prado. SESCAM. Toledo 45600, España).

Como es lógico, el tratamiento irá encaminada a erradicar o paliar el agente causal, teniendo en cuenta que la principal causa suele ser la escasa higiene de la zona. Para el resto de las causas usaremos, según la etiología, antifúngicos, antibióticos, hidratantes, corticoides o incluso la cirugía si fuese necesario. En caso de mala evolución o sospecha de enfermedad de transmisión sexual

(ETS) se derivará a segundo nivel para valoración por Dermatología y/o Urología [12]

4.3. PROSTATITIS

Entendemos como prostatitis la inflamación de la próstata que, dependiendo de la clínica y los resultados de laboratorio, se pueden clasificar según se aprecia en la tabla 14 [12].

Prostatitis	Edad frecuente	Tacto rectal	Leucocitos secreción prostática	Cultivo	Respuesta antibiótico
Aguda	40-60 años	Dolor Calor	Masaje prostático contraindicado	Negativo	Rápida
Crónica bacteriana	50-80 años Infección recurrente	Aumento tamaño	Siempre	Positivo	Lenta
Crónica abacteriana	30-50 años Discomfort genitourinario	Variable	Siempre Raro	Negativo	Ocasional
Con inflamación Sin inflamación					
Prostatodinia	30-40 años Dolor	Normal	Raro	Negativo	NO

Tabla 14. Clasificación y datos más significativos de las prostatitis (Fuente: elaborado por Dr. D. Joaquín-Antonio Álvarez Gregori, Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Médico de Urgencias del Hospital Nuestra Señora del Prado. SESCAM. Toledo 45600, España).

La etiología más común en la prostatitis aguda son los Gram negativos, especialmente la E. Coli. Su sintomatología comprende el relacionado con

el síndrome miccional (disuria, polaquiuria, urgencia miccional, etc.) acompañado de síntomas prostáticos específicos como pueden ser el dolor

perineal, peneano y rectal. En caso de asociar bacteriemia puede asociar fiebre, escalofríos y artralgias/mialgias [12].

El diagnóstico ha de llevarse a cabo a través de la historia clínica, la exploración física y las pruebas de laboratorio. El tacto rectal es una herramienta fundamental en la patología prostática, pero este ha de ser extremadamente cuidadoso ya que es muy doloroso y puede precipitar una bacteriemia. **Está absolutamente contraindicado el masaje prostático** [12].

El MAP debe solicitar analítica y cultivo de orina, analítica de sangre, PSA (que puede estar aumentado) y tomar muestra de hemocultivo y antibiograma [12].

Dentro del tratamiento hay que realizar hidratación y analgesia adecuada, sondaje urinario en caso de retención aguda de orina (por edema y aumento de la glándula) y tratamiento antibiótico empírico precoz, preferiblemente con quinolonas (ciprofloxacino 500 mg/12 horas 28 días, ofloxacino 200 mg/12 horas 28 días). En caso de alergia a quinolonas se puede optar por doxiciclina 100 mg/12 horas durante 10 días, azitromicina 500 mg 3 veces por semana durante 3 semanas

o metronidazol 500 mg cada 8 horas durante 14 días [12, 13].

El pronóstico de las prostatitis con un manejo correcto es favorable, sin embargo, el Médico de Familia ha de seguir un estrecho control y, en caso de aparecer signos de bacteriemia o sepsis, activar la derivación hospitalaria para tratamiento intravenoso y valoración por urología [12, 13].

4.4. HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA (HBP)

La HBP se define histológicamente, el tamaño de la glándula aumenta y en consecuencia produce una obstrucción del flujo urinario que origina la clínica miccional. Es el tumor benigno más frecuente en el varón mayor de 50 años de tal manera que se estima que tiene una prevalencia del 50% en la sexta década de la vida y del 90% en varones de más de 80 años. Los factores de riesgo más importantes son la edad y los testículos funcionantes, en relación con los niveles de testosterona, historia familiar de HBP y dietéticos [12], [13].

Se debe sospechar HBP cuando aparezca alguno de los síntomas debido a la compresión y obstrucción de la uretra prostática (Tabla 15).

Síntomas obstructivos	Síntomas irritativos
Retraso en la micción Disminución de fuerza y calibre del chorro miccional Micción intermitente Goteo postmiccional Tenesmo Retención urinaria Incontinencia por rebosamiento	Polaquiuria Nicturia Micción imperiosa Incontinencia de urgencia Dolor suprapúbico

Tabla 15. Síntomas asociados a la HBP (Fuente: elaborado por Dr. D. Joaquín-Antonio Álvarez Gregori, Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Médico de Urgencias del Hospital Nuestra Señora del Prado. SESCAM. Toledo 45600, España)

La evaluación inicial de los pacientes con sospecha de HBP debe incluir la historia clínica detallada en la que preguntaremos por los síntomas previamente relatados. Con el objetivo de unificar y estandarizar los criterios diagnósticos se han elaborado varios cuestionarios de los cuales el más usado es el IPSS (International Prostatic Symptoms Score) en el que se incluyen 7 preguntas sobre las dificultades miccionales asignando un valor a cada

respuesta de 0 a 5 según la frecuencia de estas, clasificando en síntomas leves (0-7), moderados (8-19) y severos (20-35 puntos). Se añade una octava pregunta en la que el paciente evalúa subjetivamente su calidad de vida. Se debe también preguntar al paciente sobre antecedentes u otras patologías que pudieran tener relación con los síntomas (DM, ITUs, Parkinson, etc.) así como la posible ingesta de fármacos u otras sustancias [12, 13].

La importancia del tacto rectal

El médico de AP en la consulta le debe realizar un tacto rectal a todo paciente con sospecha de HBP. Es aconsejable realizarlo de manera ordenada y metodológica valorando tono del esfínter anal, paredes rectales (descartar lesiones ocupantes de espacio) y posteriormente la glándula prostática, valorando tamaño, forma, consistencia, superficie (regular/irregular) y sensibilidad. Una próstata normal debe ser de consistencia elástica, no dolorosa, de un volumen aproximado de 40 grs. (castaña), redondeada y simétrica con un surco medio y dos lóbulos laterales [12, 13].

La OMS recomienda la realización de una analítica de orina y urocultivo para descartar patología infecciosa, hematuria y proteinuria, analítica de sangre con función renal (creatinina, urea) y la determinación del PSA. El PSA (antígeno prostático específico) es el marcador tumoral más útil para el diagnóstico diferencial de la HBP y el carcinoma de próstata. Los valores normales del PSA se encuentran entre 0-4 ng/ml y sus valores pueden estar aumentados en la HBP, prostatitis, masaje prostático y carcinoma de próstata. Un valor de PSA mayor de 10 ng/ml se considera patológico y en aproximadamente un 50% de los casos se diagnostica de cáncer prostático mediante biopsia [12, 13].

Los criterios de derivación a Urología son los siguientes [12, 13]

- Puntuación en IPSS severa (>20).
- Tacto rectal anormal.
- Retención aguda de orina (RA0) con sospecha de HBP.
- Hematuria.
- Insuficiencia renal.
- ITUs recurrentes.
- PSA >10 ng/ml o incremento anual > 0,75 ng/ml.
- Mala respuesta al tratamiento.

El MAP aconsejará a todos los pacientes con HBP una serie de medidas con el objetivo de disminuir la congestión pelviana (evitar sedentarismo, evitar comidas copiosas, alcohol, anticolinérgicos, etc.). En pacientes con síntomas leves, tacto rectal normal y sin complicaciones se recomienda comenzar tratamiento con fitoterapia. A los pacientes sin complicaciones, pero con síntomas moderados, la OMS recomienda Alfa 1 bloqueantes de larga duración tales como la

tamsulosina, doxazosina o terazosina (también son útiles los Alfa bloqueantes selectivos tales como la prazosina o alfusocina), a los que se puede añadir inhibidores 5-Alfa-reductasa como segunda línea de tratamiento. En caso de síntomas graves ya hemos dicho que el paciente debe ser derivado a Urología [11].

El MAP debe reevaluar anualmente al paciente con HBP realizando tacto rectal, analítica de sangre con PSA, análisis de orina y cuestionario IPSS. En caso de empeoramiento, variación del PSA o fracaso de las medidas terapéuticas, deberá remitir al paciente a consulta de urología para ampliar estudio [11].

4.5. LITIASIS Y CÓLICO NEFRÍTICO

La litiasis renal es una enfermedad que, como su propio nombre indica, se debe a la presencia de cálculos en el aparato urinario superior. Su forma de presentación más frecuente es el cólico nefrítico. En los países desarrollados la prevalencia de la litiasis renal oscila entre el 1 y el 10% y la mayoría de ellos son de oxalato cálcico. En la mayoría de las crisis renoureterales no se identifica la causa ni enfermedad de base [11].

El cólico nefrítico debuta de manera brusca, en muchas ocasiones al amanecer, como un dolor agudo unilateral irradiado desde fosa renal a zona genital, que no mejora con el reposo, frecuentemente acompañado de cortejo vegetativo (náuseas, vómitos, palidez, sudoración) y de clínica miccional (polaquiuria, disuria y tenesmo). En centros de Atención Primaria y Puntos de Atención Continuada se debe disponer de tira reactiva de leucocitoesterasa, la presencia de hematuria junto con la clínica confirma el diagnóstico de cólico nefrítico y es suficiente para comenzar el tratamiento, éste debe centrarse en la hidratación del paciente (si es posible conseguir acceso venoso para sueroterapia), analgesia con AINEs o metamizol IM o IV y antieméticos si asocia vómitos [11].

Se recomienda derivar al hospital cuando [11]:

- La analgesia con AINES no ha hecho efecto en un tiempo prudencial (4-6 horas), por riesgo de afectación de la función renal debido a la obstrucción persistente.
- Náuseas y/o vómitos refractarios al tratamiento.
- Fiebre, signos o síntomas de infección o anuria.
- Enfermedades debilitantes.

- Mayores de 60 años o embarazadas.
- Riñón único funcionando o trasplantados

4.6. INCONTINENCIA URINARIA EN LA MUJER

Se define como la pérdida involuntaria de orina que se puede demostrar de manera objetiva y que representa un problema social o higiénico. Precisamente esta entidad constituye uno de los grandes síndromes geriátricos, junto con el delirium, trastorno en la marcha, caídas e inmovilidad. La prevalencia de la incontinencia urinaria (IU) aumenta con la edad, situándose en aproximadamente el 30% de las mujeres mayores de 55 años, sin embargo, es un problema que generalmente, por vergüenza, no es comunicado por el paciente. Existen 4 tipos fundamentales de IU [16]:

- Incontinencia de esfuerzo o stress (IUE): es el más frecuente en las mujeres, se produce por aumento de la prensa abdominal con los esfuerzos (reír, toser, estornudar, etc.)
- Incontinencia de urgencia (urgencia miccional): es la forma más frecuente en personas mayores de 75 años que sucede de manera involuntaria acompañada o precedida de urgencia, debida a contracciones involuntarias del músculo detrusor.
- Incontinencia mixta (de esfuerzo y urgencia).
- Incontinencia por rebosamiento: por sobredistensión vesical secundaria a obstrucción o alteración neurológica.

Existen varios factores que se asocian a la aparición de incontinencia urinaria en la mujer, algunos son modificables (cistocele, prolapso uterino, ITUs, estreñimiento, DM, HTA, fármacos, tabaquismo, café, té, obesidad, etc.) y otros no modificables (cirugía previa, edad, paridad, etc.) [16].

El MAP debe estar alerta y crear un vínculo de confianza que establezca una comunicación fluida y sincera con sus pacientes para facilitar así la comunicación de problemas con ciertos tintes de estigmatización social como en el caso de la IU. Debemos realizar una anamnesis en la que preguntaremos por posibles factores predisponentes, características de la incontinencia, exploración física completa, examen ginecológico, tacto rectal y maniobras de provocación. A nuestro alcance están pruebas básicas analíticas de sangre y orina

para descartar patología infecciosa o tumoral y, en caso de tener la oportunidad, la ecografía de aparato urinario [11, 16].

El tratamiento debe ser integral, empezando por el apoyo psicológico y familiar, eliminando el posible estigma social. Existen medidas generales como la higiene personal correcta, el uso de absorbentes y los estrógenos vaginales en mujeres postmenopáusicas. Específicamente, en el caso de la IU de esfuerzo son de utilidad la pérdida de peso y los ejercicios de fortalecimiento del suelo pélvico (Kegel). La incontinencia de urgencia se beneficia de la re-educación de los intervalos miccionales y de los fármacos anticolinérgicos (tolterodina, oxibutinina), útiles también en la incontinencia mixta. En última instancia, en caso de ser necesaria, también debemos saber que existe la posibilidad de tratamiento quirúrgico, indicado en la IUE que no responde satisfactoriamente a las medidas citadas previamente, con el objetivo de reconstruir el ángulo uretrovesical (colposuspensión, reparación vaginal anterior, cabestrillo suburetral, etc.) [11, 16].

Debemos recordar que, a pesar de que la edad es un factor no modificable que aumenta la probabilidad de sufrir incontinencia urinaria, ésta, no debe ser considerada como normal en las mujeres ancianas y, por ello, no ser tomada en consideración ni estudiada por los profesionales de la salud, aspecto que el Médico de Familia no debe ni ejercer ni permitir [11, 16].

4.7. PATOLOGÍA ESCROTAL AGUDA

El escroto agudo constituye una situación clínica de urgencia que se caracteriza por la aparición súbita de dolor intenso, potencialmente grave que podría significar la pérdida del testículo y/o esterilidad, y que debe ser abordado, diagnosticado y tratado con premura. En la tabla 16 repasamos rápidamente el diagnóstico diferencial y el manejo de la patología escrotal aguda más habitual en la consulta de AP [17].

4.8. DIFICULTADES PARA LAS RELACIONES SEXUALES: DISFUNCIÓN ERÉCTIL Y EYACULACIÓN PRECOZ

La disfunción eréctil (DE) es un problema de salud que consiste en la incapacidad de conseguir

y mantener una erección suficiente que permita la relación sexual satisfactoria, su prevalencia es elevada, citando los estudios cifras de entre el 44% y el 52% de los varones entre 40 y 70 años de edad, en sus distintos grados [18]

Hay numerosos factores que puede influir en la aparición de la DE, aproximadamente un 20% se deben a factores psicológicos (depresión, ansiedad/stress) y el otro 80% a causas orgánicas (DM, HTA, EPOC, insuficiencia renal, hepatopatía, lesiones medulares, alteraciones hormonales, enfermedades cardiovasculares, fármacos y consumo de sustancias como marihuana, heroína, cocaína, alcohol y tabaco. También traumatismos, intervenciones quirúrgicas o del pene (enfermedad de Peyronie: fibrosis del cuerpo cavernoso del pene que puede causar deformidad, dolor y dificultad para el acto sexual) [18].

El MAP, ante la confesión del problema por parte del paciente, debe, primero tranquilizarle y, posteriormente, iniciar el estudio con una correcta anamnesis e historia clínica orientada a las características de la disfunción, para ello puede valerse de cuestionarios específicos sobre la DE como la IIEF, SHIM y EDITS. Realizará exploración física completa por aparatos (neurológica, cardiovascular, genital, etc.) y pedirá pruebas complementarias de laboratorio y de imagen para descartar causas orgánicas (previamente citadas) [11].

Una vez identificada la causa el MAP tiene un arsenal de medidas terapéuticas a su alcance para ayudar a nuestro paciente. Dentro de los tratamientos de primera línea contamos con [11, 18].

- Inhibidores de la fosfodiesterasa V (sildenafil, vardenafil, tadalafilo), recordando siempre que están contraindicados en pacientes con cardiopatía isquémica, hipotensión, uso concomitante de nitratos y antagonistas Alfa-adrenérgicos y retinitis pigmentaria.
- Agonistas dopaminérgicos (apomorfina sublingual).
- Dispositivos de vacío.
- Terapia psicosexual.

Dentro de los tratamiento de segunda línea contamos con el alprostadilo ya sea mediante inyección intracavernosa, intrauretral o tópica y, finalmente, de tercera línea, la colocación de prótesis [11, 18].

El MAP debe valorar la derivación a nivel hospitalario en caso de sospecha de patología

urológica que presente duda diagnóstica, ampliación de estudio (vascular, endocrinológico, cardiovascular, etc.) o cuando falla el tratamiento de primera línea [11, 18].

La eyaculación precoz es la disfunción más frecuente en varones menores de 40 años (entre el 4 y el 39%) cuya definición más aceptada es la dificultad para ejercer un adecuado control sobre el reflejo de la eyaculación después de la penetración y antes del deseo del paciente (se toma como anormal un tiempo inferior a 90 segundos) [11, 18].

La eyaculación precoz puede ser primaria (si la ha presentado desde un principio) o secundaria (si el individuo presentaba un correcto control eyaculatorio y lo perdió posteriormente) [11, 18].

El MAP debe, tras descartar causas orgánicas (enfermedades cardiovasculares, fármacos, prostatitis, enfermedades neurodegenerativas), realizar una historia orientada a la esfera sexual, preguntando por las características, situación, frecuencia, severidad, prácticas sexuales, estado en la relación de pareja, problemas psicológicos (estrés, depresión), afectación anímica y social [11, 18].

Una vez identificado el problema podemos acudir a una amplia batería de medidas que pueden ser de utilidad, especialmente las intervenciones psicológicas en las que la colaboración de la pareja es de vital importancia. Otra de las herramientas a nuestro alcance es el tratamiento local (crema SS, lidocaína, circuncisión) y fármacos como los antidepresivos (clomipramina), inhibidores de la PDE-5 y, recientemente, un nuevo principio activo, la dapoxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina (ISRS) que puede prolongar y mejorar el control de la eyaculación [11, 18].

4.9. MISCELÁNEA

A la consulta del Médico de Familia pueden llegar paciente con muchas otras patologías de poca gravedad, pero motivo de preocupación para el individuo, algunas tales como la criptorquidia, generalmente en niños menores de 2 años, que deben ser derivados al cirujano infantil para orquidopexia. También son muy frecuente los casos de parafimosis y/o fimosis en los que

inicialmente se pueden utilizar medidas como la reducción manual, azúcar, hialuronidasa intralesional o, finalmente, si fuese necesario, intervención quirúrgica por Urología [11, 17].

Por último, en este gran bloque de miscelánea urológica, no debemos olvidarnos de la patología tumoral testicular. Habitualmente es insidiosa, indolora y pasa desapercibida por el paciente hasta que algún síntoma como aumento de tamaño o induración del testículo, ginecomastia, galactorrea (por impregnación estrogénica e hiperprolactinemia) o dolor le hacen acudir a su MAP [11, 17].

Los tumores testiculares pueden ser de células germinales que representan el 96% de todos ellos (seminoma 35-50%, carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma; los tumores del estroma gonadal (Leydig, Sertoli, gonadoblastoma) [11, 17].

Se debe realizar una historia clínica completa, descartar otras causas de organicidad (infecciosas, varico-hidrocele, etc.) y comenzar estudio con analítica completa de sangre y orina, marcadores séricos (alfafetoproteína), hormonas (B-HCG, estradiol, prolactina, etc.) y derivación para pruebas de imagen y biopsia, estudio de extensión y posible diseminación [11].

ANEXO ABREVIATURAS

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos
 AP: atención primaria
 AV: arterio-venosa
 B-HCG: gonadotropina coriónica humana beta
 DE: disfunción eréctil
 DM: diabetes mellitus
 DPA: diálisis peritoneal automatizada
 ECG: electrocardiograma
 EDITS: Inventario para la Satisfacción con el Tratamiento de la Disfunción Eréctil
 eFG: filtrado glomerular estimado
 EfNa: excreción fraccional de sodio
 EPO: eritropoyetina
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 ERC: enfermedad renal crónica
 ERCA: enfermedad renal crónica avanzada
 ERT: enfermedad renal terminal
 ETS: enfermedad de transmisión sexual
 FG: filtrado glomerular
 FGe: filtrado glomerular estimado
 HBP: hipertrofia benigna prostática

HD: hemodiálisis
 HTA: hipertensión arterial
 IIEF: Índice internacional de función eréctil
 IPSS: Baremo Internacional de sintomatología Prostática
 IRA: insuficiencia renal aguda
 IRC: insuficiencia renal crónica
 ISRS: inhibidor de la recaptación de serotonina
 ITU: infección del tracto urinario
 IU: incontinencia urinaria
 IUE: incontinencia urinaria de esfuerzo
 LES: lupus eritematoso sistémico
 MAP: Médico de Atención Primaria
 NGAL: lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos
 NTA: necrosis tubular aguda
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 PRAN: Programa Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos
 PROA: Programas de Optimización de Uso de Antibióticos
 PTH: paratohormona/hormona paratiroidea
 SEN: Sociedad Española de Nefrología
 SHIM: Cuestionario de salud sexual para hombres
 SRAA: sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
 TRR: terapia renal sustitutiva

BIBLIOGRAFÍA

1. Arthur, C., in *Tratado de fisiología médica.*, J.E.H. PhD, Editor. 2015, Elsevier: Mississippi.
2. Musso, C.G., et al., *Acute renal failure in the elderly: particular characteristics.* Int Urol Nephrol, 2006. **38**(3-4): p. 787-93.
3. Beker, B.M., et al., *Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns.* Int Urol Nephrol, 2018. **50**(4): p. 705-713.
4. Alvarez Gregori, J.A. and J.F. Macías-Núñez, *Envejecimiento renal.*, in *El paciente de edad avanzada con nefropatía: de la atención primaria a la nefrología.*, A.M.C.J.L. Górriz., Editor. 2009, Editores Dursa Med. SL.: Barcelona.
5. Olivares, J., et al., *Guía clínica de la insuficiencia renal en atención primaria.* Nefrología, 2001. **21**: p. 14-57.
6. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* Am J Kidney Dis, 2002. **39**(2 Suppl 1): p. S1-266.
7. Eckardt, K.U. and B.L. Kasiske, *Kidney disease: improving global outcomes.* Nat Rev Nephrol, 2009. **5**(11): p. 650-7.
8. Nefrología, S.E.d., *Informe de Diálisis y Trasplante*, in *XLIX Congreso de la Sociedad Española de Nefrología.* 2019: A Coruña.

9. Smith G, B.C., Dinneen M., *Fournier's gangrene*. Br. J. Urol, 1998. **81**(3): p. 347-55.
10. Zurro, A., J. Pérez, and J. Badia, *Atención primaria. Principios, organización y métodos en medicina de familia*. 2019: Elsevier.
11. Gonzalez, A., *Gestión de la información y el conocimiento en el punto de atención.*, in *Guías para la Consulta de Atención Primaria.*, E. Serrano Peña J, Editor. 2008, Casitérides SL: A Coruña.
12. Bonkat, G., et al., *EAU guidelines on urological infections*. European Association of Urology, 2017: p. 22-26.
13. Medina, J., et al., in *Actualización de la infección urinaria en Urología.*, E.C.y. Nevado, Editor. 2018, Asociación Española de Urología.: Madrid.
14. P.R.O.A. *Programas de Optimización de uso de Antimicrobianos (PROA) en hospitales Españoles: Documento de consenso GEIH-SEIMC, SEFH y SEMPSPH*. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2011; Available from: <https://seimc.org/documentos-cientificos/antimicrobianos-y-tratamientos-antibioticos/programas-de-optimizacion-de-uso-de-antimicrobianos-proa>).
15. López-Navas, A. *Programa Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN)*. 2019; Available from: <http://resistenciaantibioticos.es/es>.
16. Burkhard, F., et al. *EAU guidelines on urinary incontinence*. in *EAU Annual Congress London*. 2017.
17. Radmayr, C., et al. *Pediatric Urology*. 2020; Available from: <https://uroweb.org/guideline/paediatric-urology/>.
18. Salonia, A., et al. *Sexual and Reproductive Health*. EAU Guidelines on 2018.

CAPÍTULO 18

PROTEINURIA

Dra. D^a. MARÍA PILAR FRAILE GÓMEZ
Médico Adjunto Especialista en Nefrología
del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Profesora Asociada del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca

1. DEFINICIÓN

Se define la proteinuria cuando la concentración de proteínas totales urinarias es mayor de 150 mg/24h (en condiciones normales es 80 ± 24 mg /día, de las cuales aproximadamente 10-15 mg corresponden a albúmina y el resto son proteínas procedentes de células tubulares y proteínas de bajo peso molecular). Sin embargo, no existe un valor discriminante universal que la defina, ya que depende del espécimen utilizado para su medida (orina de 24 horas o aleatoria), la forma de expresión de los resultados (en términos de concentración o de excreción) o de la población en la que se valora (adultos o niños) [1].

Se considera albuminuria si existe una eliminación urinaria mayor a 30 mg/24h (generalmente es de 4 a 7 mg / día en adultos jóvenes sanos y aumenta con la edad y el peso corporal). La excreción persistente de albúmina entre 30 y 300 mg / día (20 a 200 mcg / min) se denomina

albuminuria moderadamente aumentada (anteriormente llamada «microalbuminuria»). La excreción persistente de albúmina por encima de 300 mg / día (200 mcg / min) se considera proteinuria manifiesta o albuminuria severamente aumentada (anteriormente llamada «macroalbuminuria»). Los valores que definen albuminuria moderadamente o severamente aumentada son variables en función de la guía clínica consultada (Tabla 1). Cuando la proteinuria es mayor de 3,5 g / 24 horas o la albuminuria es mayor de 2200 mg/24h se las califica como de rango nefrótico [2].

La presencia de concentraciones elevadas de proteína o albúmina en orina, en dos o más ocasiones durante un período igual o superior a 3 meses, es un signo de lesión renal y constituye, junto con la estimación del filtrado glomerular, la base sobre la que se sustenta el diagnóstico de enfermedad renal crónica [3].

ESPECIMEN	NORMAL	Albuminuria moderadamente aumentada	Albuminuria severamente aumentada
Tira	< 3 mg/dl	> 3 mg/dl	> 30 mg/dl
Orina de 24 horas	< 30 mg/día	30-300 mg/día	> 300 mg/día
Orina aleatoria	Hombres < 17 mg/g Mujeres < 25 mg/g	Hombres 17-250 mg/g Mujeres 25-355 mg/g	Hombres > 250 mg/g Mujeres > 355 mg/g

Tabla 1. Valores utilizados para la definición de albuminuria (Fuente [2]).

2. TIPOS DE PROTEINURIA

Según su causa, la proteinuria se clasifica como:

a) Proteinuria glomerular.

Es debida a alteraciones en la barrera de filtración glomerular, bien por daño estructural o bien por alteración en las cargas eléctricas de la membrana basal del glomérulo, que conlleva una filtración anormalmente alta de proteínas plasmáticas; puede ser selectiva (compuesta por albúmina) o no selectiva (compuesta por proteínas de bajo peso molecular). La albúmina es la proteína en orina predominante en la ERC secundaria a DM, enfermedad glomerular o HTA, causas mayoritarias de ERC en el adulto [4].

La proteinuria ortostática (proteinuria persistente) [5] o transitoria, causas benignas de proteinuria (secundaria a ejercicio físico intenso [6], gestación, fiebre, convulsiones, infecciones, insuficiencia cardíaca, secundario a infusión de albúmina o al empleo de fármacos vasoactivos), entran también en esta categoría. La proteinuria ortostática afecta sobre todo a niños y adolescentes y tiende a desaparecer al llegar a la edad adulta. Se normaliza en decúbito, puede ser transitoria o persistente y no supone riesgo de progresión a insuficiencia renal. Su valor suele ser inferior a 1-2 g/m²/día y se debe a alteraciones hemodinámicas en el glomérulo renal [4].

b) Proteinuria tubular.

Aparece por déficit en la reabsorción de las proteínas filtradas por el glomérulo, debido a alteraciones hereditarias o adquiridas del túbulo contorneado proximal. Sus causas más frecuentes son: intoxicaciones por metales pesados, inflamación intersticial autoinmune o alérgica, o lesión intersticial inducida por medicamentos. Está compuesta por proteínas de bajo peso molecular, generalmente inferiores a 25000 Daltons, como la proteína de unión a retinol y los polipéptidos derivados de la descomposición de la albúmina, cadenas ligeras de inmunoglobulinas y β_2 -microglobulinas, que no son reabsorbidas adecuadamente a nivel tubular proximal. La proteinuria tubular a menudo no se diagnostica clínicamente, ya que la tira reactiva para proteínas no es muy sensible para la detección de proteínas distintas de la albúmina y porque la cantidad de proteínas no albúmina excretadas es relativamente baja. Su cuantía suele ser inferior a 3 g/día [4].

c) Proteinuria por sobrecarga filtrada (overflow proteinuria).

Consiste en la eliminación aumentada de proteínas de bajo peso molecular debido a un aumento de su síntesis. Casi siempre es debido a mieloma múltiple con aumento de la producción de cadenas ligeras, aunque también puede esta originada por aumento de la producción de lisozima (leucemias), mioglobina (rabdomiólisis) o hemoglobina (hemólisis intravascular) [4].

d) Proteinuria postrenal.

Aparece en procesos inflamatorios del tracto urinario que pueden ocurrir con la infección del tracto urinario, nefrolitiasis o tumores genitourinarios, y se asocia a leucocituria. Las proteínas excretadas a menudo no contienen albúmina (a menudo IgA o IgG), y solo se excretan pequeñas cantidades (< 1 g/día) [4].

3. DETECCIÓN Y MEDICIÓN DE LA PROTEINURIA

A. MÉTODOS SEMICUANTITATIVOS

• Tira reactiva

Detecta principalmente la albúmina, pero es relativamente insensible a las proteínas que no son albúmina. Por lo tanto, una tira reactiva positiva generalmente refleja proteinuria glomerular. Es una prueba muy específica pero no sensible a los bajos niveles de excreción de albúmina. El límite inferior de detección es una concentración de albúmina en orina de aproximadamente 10-20 mg / dL. Por lo tanto, los pacientes con albuminuria moderadamente aumentada generalmente no serán identificados por este método a menos que la orina esté altamente concentrada [7, 8].

La calificación de la varilla medidora es solo semicuantitativa y depende en gran medida de la concentración de orina. Una tira reactiva de orina 2+ o más para proteinuria fue predictiva de proteinuria significativa (relación proteína-creatinina (UPCR) en orina mayor o igual a 500 mg / g); sin embargo, una tira reactiva de orina 1+ para proteinuria sólo fue predictiva de proteinuria significativa si la densidad fue de 1.025 o menos [7].

Son falsos positivos en la tira reactiva [9, 10]:

- ✓ El uso de radiocontrastes yodados.
- ✓ Orina altamente alcalina (pH superior a 8).
- ✓ Hematuria macroscópica.

- ✓ Empleo de antisépticos específicos: clorhexidina, benzalconio.
- ✓ Utilización de determinados fármacos: ciprofloxacino, quinina y cloroquina.

- **Prueba de ácido sulfil salicílico (ASS)**

A diferencia de la tira reactiva de orina, que detecta principalmente la albúmina, la prueba del ASS detecta todas las proteínas en la orina con una sensibilidad de 5 a 10 mg / dL. Una prueba de ASS significativamente positiva junto con una tira reactiva negativa generalmente indica la presencia de proteínas que no son albúmina en la orina, con mayor frecuencia cadenas ligeras de inmunoglobulina [11].

La prueba de ASS se realiza mezclando una parte de sobrenadante de orina con tres partes de ASS al 3 por ciento y calificando la turbidez resultante, se estima la concentración de proteína aproximada [11]:

- o 0 = 0 mg / dL
- o Traza = 1 a 10 mg / dL
- o 1 + = 15 a 30 mg / dL
- o 2 + = 40 a 100 mg / dL
- o 3 + = 150 a 350 mg / dL
- o 4 + = > 500 mg / dL

Similar a la tira reactiva de orina estándar, la prueba de ASS registrará resultados falsos positivos en presencia de radiocontrastes yodados, utilización de penicilinas, sulfisoxazol o con hematuria macroscópica [9, 12].

- **Lisozima urinaria**

Tanto las pruebas de tira reactiva con ASS como las de orina pueden detectar la lisozima urinaria, cuya producción y excreción puede aumentar en pacientes con leucemia monocítica o mielocítica aguda. La excreción total de lisozima suele ser inferior a 1 g / día, pero puede superar los 4,5 g / día en algunos pacientes. Por lo tanto, la excreción de lisozima debe medirse en pacientes que tienen una tira reactiva de orina persistentemente positiva para proteinuria en ausencia de albuminuria, particularmente si no hay otros signos del síndrome nefrótico (como edema e hiperlipidemia) [13].

B. MÉTODOS CUANTITATIVOS

- **Proteínas en orina de 24 horas**

La eliminación variable de proteínas a lo largo del día, resultado de factores como el grado de hidratación, la actividad física o la ingesta proteica,

ha determinado que clásicamente se haya considerado a la **orina de 24 horas** como el espécimen de referencia para medir la proteinuria. Es el procedimiento estándar, pero tropieza con el problema de la recogida de orina, que no siempre se hace de forma correcta [14].

Por este motivo, se han ideado varios procedimientos para valorar adecuadamente la eliminación urinaria de proteínas. Uno de ellos es cuantificar la **proteinuria (mg/dl) en orina minutada**. Pero el método más aceptado es cuantificar la proteinuria en una muestra de orina recogida preferentemente a primera hora de la mañana, desechando la primera micción. En esta muestra, el cociente entre la concentración de proteínas (mg/dl) y la concentración de creatinina (mg/dl) ofrece unos valores paralelos al cálculo de proteinuria en orina de 24 horas [15]. Aunque el **cociente urinario proteínas/creatinina** tiene algunas limitaciones (especialmente según la intensidad de la proteinuria, la masa muscular (se sobreestimaría la proteinuria en caquéticos e infraestimaría en pacientes con mucha masa muscular), la postura o el ejercicio físico previo) se ha adoptado como procedimiento útil para evaluar la intensidad y evolución de la proteinuria [16]. Cuando el cociente proteína/creatinina (Pr/Cr) se expresa en mg/mg el valor cuantitativo obtenido es aproximadamente el mismo que se obtendría para una excreción de proteína expresada en g/día; si Pr/Cr se expresa en mg/mmol, la excreción en orina de 24 horas es aproximadamente 10 veces su valor asumiendo una excreción media de creatinina de 10 mmol/día. Aunque tanto la correlación como la concordancia empeoran en caso de proteinuria en rango nefrótico (>3,5 g/1.73 m²/día) [14].

De la misma forma, los estudios han evaluado el tipo de espécimen más adecuado para la medición de albúmina en orina (primera orina de la mañana u orina aleatoria como alternativa a la orina de 24 horas), así como el modo de expresión de los resultados (concentración de albúmina en orina frente a **albumina/creatinina (ACR)**) [17]. La primera orina de la mañana es el espécimen más adecuado para detección y monitorización de la proteinuria y/o albuminuria debido a que es la muestra con menor variabilidad biológica, que mejor se correlaciona con la excreción de proteína y/o albúmina en orina de 24 horas y que permite excluir la presencia de proteinuria ortostática. En su defecto una

muestra aleatoria es aceptable. En la detección y monitorización de proteinuria y/o albuminuria no es necesaria la recogida de orina de 24 horas. La concentración de proteína o albúmina en orina siempre debe ser referida a la concentración de creatinina para minimizar el efecto del grado de hidratación. Los resultados deben expresarse como ACR (mg/mmol, mg/g) frente a la medida de la concentración (mg/l). Debido a que la proporción de albúmina en orina respecto a la concentración de proteína es variable, no se recomienda el uso de factores para la conversión del cociente albúmina/creatinina en proteína/creatinina o viceversa [14].

En la detección, clasificación en estadios y monitorización de la ERC, la presencia de proteinuria debe ser valorada [18]:

a. En individuos adultos mediante la determinación del cociente albúmina/creatinina en muestra de orina. La albuminuria es un marcador más sensible que la proteinuria en el contexto de ERC debida a DM, HTA o enfermedad glomerular, todas ellas etiologías responsables de la mayoría de ERC en el adulto. Si un laboratorio decidiera utilizar como prueba cuantitativa inicial el cociente proteína/creatinina, en el caso

de obtener un resultado dentro del intervalo de referencia, debería realizar, además, la medida del cociente albúmina/creatinina.

b. En niños sin DM mediante el cociente proteína/creatinina en muestra de orina.

c. En niños con DM de inicio pospuberal y más de 5 años de evolución mediante el cociente albúmina/creatinina en muestra de orina. En el resto de los casos se seguirá la misma recomendación que en niños sin DM [19].

Se recomienda considerar «proteinuria clínicamente significativa» [1]:

a. En individuos sin DM: la excreción de proteína superior a 0.5 g/día, el cociente concentración de proteína/creatinina en muestra de orina superior a 50 mg/mmol o el cociente concentración albúmina/creatinina en muestra de orina superior a 30 mg/mmol.

b. En individuos con DM: el cociente albúmina/creatinina en muestra de orina superior a 2.5 mg/mmol o 17 mg/g (hombres) y superior a 3,5 mg/mmol (mujeres). Esta recomendación se basa en los criterios establecidos por la guía NICE y que son indicación de inicio tratamiento con IECA o ARA.

4. EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON PROTEINURIA

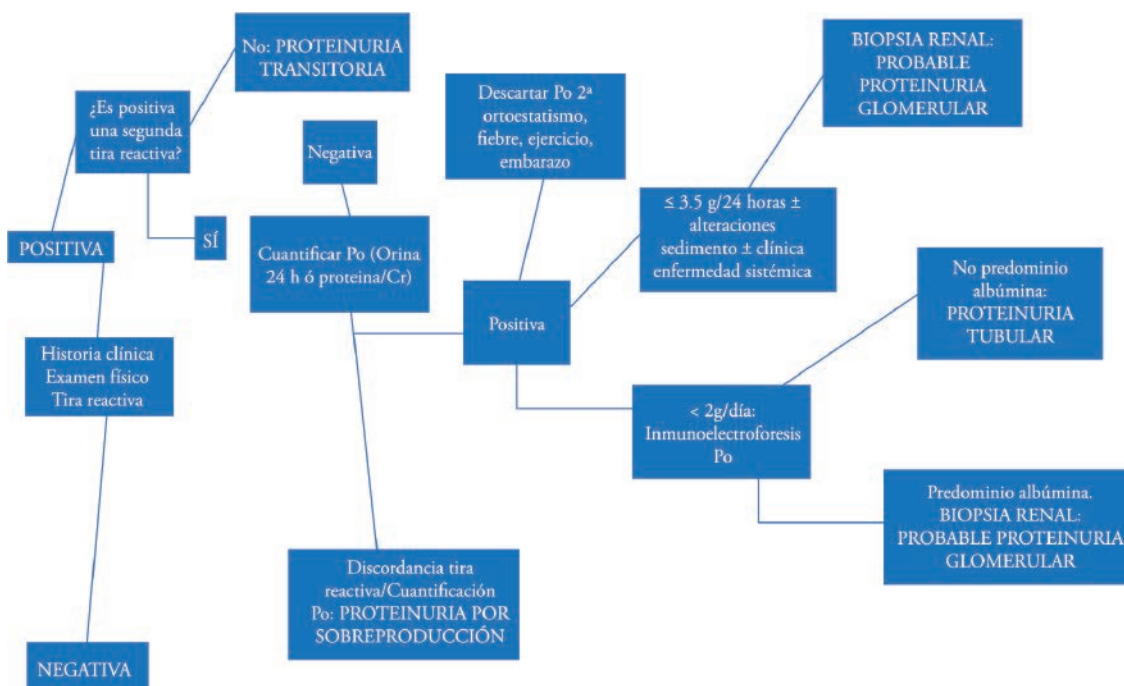


Figura 1. Evaluación del paciente con proteinuria (Fuente: adaptado de [20-22])

5. PRONÓSTICO

La proteinuria intensa de rango nefrótico se asocia con malos resultados renales en pacientes con enfermedades glomerulares primarias y secundarias. Por el contrario, la proteinuria no nefrótica aislada puede tener un curso mucho más indolente, aunque una fracción de estos pacientes eventualmente desarrolla disfunción renal. En pacientes con enfermedad renal crónica, incluso la proteinuria de bajo nivel se asocia con insuficiencia renal [23].

Cantidades anormales de proteinuria, incluso albuminuria moderadamente aumentada es un factor de riesgo independiente y significativo para mortalidad por todas las causas, enfermedad cardiovascular y riesgo de enfermedad renal crónica terminal a largo plazo. Su presencia identifica a un grupo de pacientes con un riesgo superior de progresión de la enfermedad renal y con mayor morbilidad cardiovascular; además este riesgo es lineal y continuo, incluso para concentraciones dentro del intervalo de referencia [24].

ANEXO ABREVIATURAS

ACR: relación albúmina-creatinina
 ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II.
 ASS: ácido sulfil salicílico
 Cr: creatinina
 DM: diabetes mellitus
 ERC: enfermedad renal crónica
 HTA: hipertensión arterial
 IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
 Pr: proteína
 UPCR: relación proteína-creatinina

BIBLIOGRAFÍA

- Montañés, R., et al., *Documento de Consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica*. Nefrología (Madrid), 2011. **31**(3): p. 331-345.
- Eknoyan, G., et al., *Proteinuria and other markers of chronic kidney disease: a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK)*. Am J Kidney Dis, 2003. **42**(4): p. 617-22.
- Levin, A., R. Bilous, and J. Coresh, *Chapter 1: Definition and classification of CKD*. Kidney Int Suppl, 2013. **3**(1): p. 19-62.
- Anaya, S., C. Vozmediano, and F. Rivera, *Síndromes clínicos en nefrología*. Nefrología, 2012. **6**(1): p. 0.
- Poortmans, J.R., et al., *Indirect evidence of glomerular/tubular mixed-type postexercise proteinuria in healthy humans*. Am J Physiol, 1988. **254**(2 Pt 2): p. F277-83.
- Poortmans, J.R., *Postexercise proteinuria in humans. Facts and mechanisms*. Jama, 1985. **253**(2): p. 236-40.
- Boulware, L.E., et al., *Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis*. Jama, 2003. **290**(23): p. 3101-14.
- Constantiner, M., et al., *A dipstick protein and specific gravity algorithm accurately predicts pathological proteinuria*. Am J Kidney Dis, 2005. **45**(5): p. 833-41.
- Morcos, S.K., et al., *Effect of iodinated water soluble contrast media on urinary protein assays*. Bmj, 1992. **305**(6844): p. 29.
- Rudensky, B., *False-positive test for protein using dipsticks: contamination with chlorhexidine antiseptic*. Jama, 1981. **246**(10): p. 1089.
- Burton, D., *Pathophysiology of renal disease*. 2ª ed, ed. F. Denis and S. Franz. 1987, Berlin: McGraw-Hill Professional.
- Tapp, D.C. and J.B. Copley, *Effect of red blood cell lysis on protein quantitation in hematuric states*. Am J Nephrol, 1988. **8**(3): p. 190-3.
- Mok, C.C., S.C. Tam, and Y.L. Kwong, *Pseudonephrotic syndrome caused by lysozymuria*. Ann Intern Med, 1994. **121**(10): p. 818.
- Shidham, G. and L.A. Hebert, *Timed urine collections are not needed to measure urine protein excretion in clinical practice*. Am J Kidney Dis, 2006. **47**(1): p. 8-14.
- Chitalia, V.C., et al., *Cost-benefit analysis and prediction of 24-hour proteinuria from the spot urine protein-creatinine ratio*. Clin Nephrol, 2001. **55**(6): p. 436-47.
- Price, C.P., R.G. Newall, and J.C. Boyd, *Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review*. Clin Chem, 2005. **51**(9): p. 1577-86.
- Lambers Heerspink, H.J., et al., *Screening and monitoring for albuminuria: the performance of the HemoCue point-of-care system*. Kidney Int, 2008. **74**(3): p. 377-83.
- Stevens, P.E. and A. Levin, *Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012*

- clinical practice guideline*. Ann Intern Med, 2013. **158**(11): p. 825-30.
19. Sacks, D.B., et al., *Executive summary: guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus*. Clin Chem, 2011. **57**(6): p. 793-8.
20. Carroll, M.F. and J.L. Temte, *Proteinuria in adults: a diagnostic approach*. Am Fam Physician, 2000. **62**(6): p. 1333-40.
21. Fuiano, G., et al., *Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey*. Am J Kidney Dis, 2000. **35**(3): p. 448-57.
22. Rivera, F., et al. *Síndromes Clínicos en Nefrología*. Nefrología al Día. 2011; Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-sindromes-clinicos-nefrologia-new-258>.
23. Clark, W.F., et al., *Dipstick proteinuria as a screening strategy to identify rapid renal decline*. J Am Soc Nephrol, 2011. **22**(9): p. 1729-36.
24. Ying, T., et al., *Predictive value of spot versus 24-hour measures of proteinuria for death, end-stage kidney disease or chronic kidney disease progression*. BMC Nephrol, 2018. **19**(1): p. 55.

CAPÍTULO 19

FIBROSIS RENAL

Dr. D. JESÚS MARTÍN CENTELLAS
Médico Interno Residente de Nefrología del Hospital Universitario de Salamanca

1. LA FIBROSIS, ASPECTOS COMUNES

La fibrosis se puede definir cómo el final común a numerosas y diversas patologías, de forma amplia, este término se emplea para hacer referencia a la excesiva formación y acumulación de componentes de la matriz extracelular (MEC), entre ellos el colágeno, que es producida como respuesta a cualquier tipo de daño tisular grave, de manera repetida o mantenido en el tiempo. Una lesión producida de manera crónica ya sea secundaria a infecciones, enfermedades autoinmunes, traumatismos o diversas enfermedades crónicas, deriva en el desarrollo de fibrosis. La progresión de las enfermedades crónicas de diversos órganos (renales, cardíacas, hepáticas y pulmonares) deriva en fibrosis, a estas patologías habría que añadir las enfermedades que son directamente secundarias a procesos de fibrosis, como la esclerodermia, enfermedades fibrosantes pulmonares y síndromes mielodisplásicos. Todas ellas, cuyo final común es la fibrosis del órgano, se asocian con una importante morbimortalidad, suponiendo hasta el 45% de las muertes en el mundo desarrollado [1].

Los mecanismos responsables de la fibrosis guardan numerosas similitudes entre los distintos órganos. Esta está desencadenada por la interrelación entre multitud de tipos celulares: epiteliales, endoteliales, células inflamatorias y células mesenquimales como fibroblastos, pericitos y miofibroblastos [2].

Pese a ser un proceso inicialmente fisiológico, la fibrosis no supone una ventaja para la supervivencia de la mayoría de los órganos, por lo que realmente se considera una condición patológica ya que a la larga supondrá a una disfunción del órgano [3][4].

2. LA MATRIZ EXTRACELULAR

La matriz extracelular (MEC) es una compleja red formada por glucoproteínas y proteoglicanos que supone una proporción importante de cualquier tejido [5]. Esta red, además de actuar como elemento estructural en los tejidos, influye en la fisiología y el desarrollo de estos. La síntesis, degradación y acumulación de MEC constituyen mecanismos fisiológicos muy importantes cuya finalidad es el mantenimiento de la homeostasis de los tejidos. Cualquier alteración de estos mecanismos puede derivar a que se produzca un depósito excesivo de matriz extracelular, fenómeno que se puede observar en las patologías en las que se produce fibrosis [6].

Dentro de las funciones de la MEC se encuentran la aportación de propiedades mecánicas para el anclaje y migración celulares, el mantenimiento de la arquitectura del tejido siendo clave para su regeneración, el control de la proliferación celular debido a que supone un depósito de múltiples factores de crecimiento, y la actuación como barrera funcional [6].

Las principales moléculas que constituyen la MEC son proteínas que intervienen en la formación de fibrosis, como proteoglicanos y glucosaminoglicanos, colágenos, elastina, fibronectina, lamininas y otras glicoproteínas, como las integrinas, que actúan como receptores de MEC interviniendo en la adhesión y participando en vías de señalización celular favoreciendo una correcta diferenciación. En la Tabla 1 se muestran las principales funciones de estas moléculas [7]. Además de estas moléculas estructurales, cabe mencionar la presencia de diferentes tipos de proteasas de MEC, como el sistema Plasminógeno/Plasmina, las catepsinas y las metaloproteasas (MPP), estas últimas producidas por fibroblastos, células epiteliales y endoteliales, y también células

cancerosas, que son responsables del catabolismo de la mayoría de las moléculas de la MEC. La composición de la MEC varía en función del tipo celular que la genera, además las diferentes situaciones patológicas condicionan la producción de uno u otro tipo de molécula, alterando dicha composición [8].

La MEC está sometida de manera continua y dinámica a una remodelación que optimiza su función fisiológica. Cuando se producen cambios patológicos en la composición de la MEC (Tabla 1), que llevan a una disfunción orgánica, hablamos de «fibrosis». Pero la alteración de la MEC no es únicamente la consecuencia del proceso fibrótico, si no que actúa como un conductor de dicho proceso [3].

Molécula	Características	Función
Proteoglicanos	Formados por la unión de una proteína a un glucosaminoglicano (Condroitin sulfato, dermatán sulfato, heparán sulfato, keratán sulfato, hialurónico).	<ul style="list-style-type: none"> - Estructural - Interacción con factores de crecimiento, citoquinas, quimiocinas, receptores de superficie celular y otras moléculas de la MEC.
Colágenos	Proteínas fibrosas más abundantes. Secretados por los fibroblastos. 28 tipos (el más sintetizado el tipo I).	<ul style="list-style-type: none"> - Principal elemento tensor. - Aportan flexibilidad a los tejidos. - Intervienen en la señalización celular: migración, adhesión, angiogénesis, desarrollo y reparación tisular. - Intervienen en la filtración molecular al estar presentes también en las membranas basales (MB).
Elastina	Principal componente de las fibras elásticas.	<ul style="list-style-type: none"> - Aportan elasticidad y capacidad de recuperación a los tejidos que soportan grandes fuerzas de estiramiento.
Fibronectina	Muy ubicua en vertebrados. Familia plasmática o celular.	<ul style="list-style-type: none"> - Interacción con fibrina en procesos de señalización celular. - Remodelación y reparación tisular, desarrollo embrionario, contribuye en la progresión tumoral.
Lamininas	Son el principal componente de las MB.	<ul style="list-style-type: none"> - Interacción con otras moléculas de la MEC para la organización y adhesión celular. - Papel crucial en el desarrollo embrionico temprano y en la organogénesis. - Implicadas en la angiogénesis al estar presentes en las MB de las células endoteliales.

Tabla 1. Características y función de las principales moléculas que componen la MEC (Fuente: elaborado por Dr. D. Jesús Martín Centellas Médico Interno Residente de Nefrología del Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España)

3. LA FIBROSIS RENAL

La fibrosis renal está caracterizada por la acumulación de matriz extracelular, que forma parte del intersticio renal junto con capilares peritubulares y células residentes como células dendríticas, macrófagos, fibroblastos y pericitos, y es la consecuencia final de todas las lesiones renales que conducen a enfermedad renal crónica terminal (ERCT). La mayoría de las enfermedades inicialmente producen daño en un tipo celular específico o en una zona concreta del parénquima renal, evolucionando finalmente a una fibrosis global. Cabe mencionar que, de esta forma, la fibrosis renal tiene un gran componente de afectación túbulo-intersticial, pudiendo considerarse la fibrosis túbulo-intersticial como el mejor predictor de la supervivencia renal en la enfermedad renal crónica [9].

3.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA DE LA FIBROSIS RENAL

Para la descripción anatomopatológica de la fibrosis renal, debe tenerse en cuenta la división del parénquima renal en tres zonas bien definidas: glomerular, tubulointersticial y vascular. La fibrosis puede afectar a cualquiera de estas zonas, definiéndose como glomeruloesclerosis, fibrosis tubulointersticial o arterioesclerosis, dependiendo del compartimento afectado. La mayor severidad de las alteraciones se aprecia a nivel tubulointersticial, pudiéndose considerar como el mejor predictor de la supervivencia renal en la ERC la fibrosis a este nivel [9].

La glomeruloesclerosis deriva fundamentalmente de la acumulación de MEC a nivel glomerular, más concretamente a nivel mesangial, donde las células mesangiales (o pericitos glomerulares) son las encargadas de la producción de esta MEC [9]. Este depósito de MEC produce un estrechamiento de los capilares glomerulares, que producirá una afectación focal y segmentaria (glomeruloesclerosis focal y segmentaria) en el caso de que se afecte menos del 50% del área del glomérulo en menos del 50% de glomérulos presentes en una biopsia, o una glomeruloesclerosis global, en el caso de que el glomérulo se encuentre completamente fibrótico. Además de las células mesangiales, el resto de componentes celulares que forman el glomérulo (células endoteliales

fenestradas, podocitos y células epiteliales parietales) también intervienen en este proceso mediante la expresión de citosinas, moléculas de adhesión y otros mediadores inflamatorios [10].

La fibrosis túbulo-intersticial está caracterizada por un depósito excesivo de MEC entre los túbulos y capilares peritubulares, principalmente colágenos I y III, aunque también fibronectina, laminina y colágenos IV y V; producidos mayoritariamente por fibroblastos y miofibroblastos a nivel de la corteza y por pericitos a nivel de la médula renal [11]. Otros procesos que derivan en fibrosis túbulo-intersticial son el daño sufrido por las células epiteliales tubulares, produciéndose apoptosis de las mismas y atrofia tubular, y la infiltración por células inflamatorias [2].

La arterioesclerosis se caracteriza principalmente por un engrosamiento fibrótico de la íntima. Además, se puede producir una expansión fibrótica de la adventicia, observándose fibrosis perivascular [2]. En el intersticio renal, los capilares peritubulares presentan rarefacción, consecuencia de la apoptosis de las células endoteliales secundaria a la hipoxia y el estrés oxidativo, tratándose de la alteración microvascular mejor descrita en la fibrosis renal [12].

3.2. ENFERMEDADES QUE PRODUCEN FIBROSIS RENAL

Cualquier enfermedad que produzca un daño a nivel renal puede derivar en fibrosis, y consecuentemente en enfermedad renal crónica. En la Tabla 2 se muestran las principales etiologías que pueden producir fibrosis renal.

La nefropatía diabética es la principal causa de ERCT en los países desarrollados y en vías de desarrollo, pudiéndose considerar por lo tanto una de las principales enfermedades que producen fibrosis renal [13]. Pese a que la biopsia renal rara vez se requiere para el diagnóstico de nefropatía diabética, los hallazgos histopatológicos se caracterizan por engrosamiento de la membrana basal glomerular, expansión mesangial y formación de nódulos hialinos (esclerosis nodular), que deriva en glomeruloesclerosis. Además debido al daño producido por la proteinuria a nivel tubulointersticial se produce atrofia tubular y fibrosis intersticial, que junto con los daños producidos por arterioesclerosis, favorecen la fibrosis a nivel

del compartimento tubulointersticial además del glomerular [14]. Otras enfermedades metabólicas que frecuentemente asocian fibrosis renal son el hiperparatiroidismo primario y la nefropatía por ácido úrico y por oxalato. En el hiperparatiroidismo primario se produce hipercalcemia con hipercalciuria, produciéndose depósitos de calcio a nivel intersticial, produciendo nefrocalcinosis, favoreciendo la inflamación y fibrosis a dicho nivel [15]. En la nefropatía por ácido úrico y por oxalato, estos alcanzan mayor concentración a nivel de los túbulos renales, donde producen la lesión [16].

La nefropatía hipertensiva supone la segunda causa de muerte entre los pacientes con ERC en

todo el mundo [17]. En ella, además de una disminución en el flujo sanguíneo renal, debido a la nefroangioesclerosis o a la nefropatía isquémica, se producirán lesiones por isquemia, con la subsecuente activación de los mecanismos que derivan en fibrosis renal [18]; otros factores favorecen dicha progresión a fibrosis, como la proteinuria, la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), la hipertrofia tubular, y en conjunto el estado de inflamación crónica en el que se encuentra el paciente. Otras enfermedades en las que se produce isquemia, como la ateroembolia o la anemia de células falciformes, derivarán en fibrosis renal por similares mecanismos.

- Infecciones urinarias de repetición (sobre todo en niños con reflujo vesicoureteral, uropatías obstructivas, litiasis).
- Enfermedades inmunológicas (glomerulonefritis, nefritis tubulointersticiales autoinmunes o por hipersensibilidad, episodios de rechazo en trasplantados renales).
- Lesiones vasculares (hipertensión arterial, nefropatía isquémica, ateroembolia, anemia de células falciformes).
- Alteraciones metabólicas (diabetes mellitus, hipercalciuria, hiperparatiroidismo, nefropatía por urato y oxalato).
- Trastornos genéticos (Enfermedades quísticas renales, Síndrome de Fanconi, Síndrome de Alport, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Bartter y Síndrome de Gitelman).
- Tóxicos (antineoplásicos como cisplatino o bleomicina, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, metales pesados como mercurio, plomo y cadmio, y sales de oro).
- Nefropatía por radiación.
- Nefropatía por analgésicos.

Tabla 2. Principales etiologías que favorecen la fibrosis renal (Fuente: elaborado por Dr. D. Jesús Martín Centellas Médico Interno Residente de Nefrología del Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España)

4. MECANISMOS CELULARES Y MOLECULARES QUE FAVORECEN LA FIBROSIS RENAL

El proceso de fibrosis renal se inicia cómo una respuesta a un daño producido a nivel de cualquiera de los compartimentos que componen su arquitectura celular (glomerular, túbulo-intersticial y vascular), que desencadena la producción y depósito excesivos de MEC, produciendo las alteraciones previamente descritas [19].

La fibrosis renal, al igual que la producida en otros órganos, está mediada por diversos elementos celulares y moleculares. Además es de especial interés la importancia del sistema

renina-angiotensina-aldosterona en la fibrosis inducida por hipertensión [19].

Tradicionalmente, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β , de sus siglas en inglés Transforming Growing Factor) y su precursor celular, el fibroblasto, han sido considerados los principales directores del proceso de fibrosis en todo el organismo. Este efecto patológico directo ha sido demostrado en varios estudios a nivel celular y en modelos animales. Sin embargo, cada vez existe más evidencia sobre la implicación de otros componentes celulares y moleculares, que plantean incluso nuevas dianas terapéuticas en la progresión de la enfermedad renal crónica [20][21].

4.1. PRINCIPALES TIPOS CELULARES IMPLICADOS EN LA FIBROSIS

4.1.1. Fibroblastos y miofibroblastos

Los fibroblastos son células de origen mesenquimal, que se encuentran embebidas en la MEC de los diferentes órganos y tejido conectivo. A nivel estructural, presentan forma alargada o estrellada, con un núcleo ovalado o redondeado que resalta sobre un citoplasma pálido. Ultraestructuralmente presenta abundante retículo endoplasmático, gránulos secretores de colágeno y largos procesos que sirven para establecer contactos con otras células, como células endoteliales, tubulares y dendríticas. Debido a que sus características difieren dependiendo de su localización, no se trata de una población celular homogénea. En el riñón humano y de roedores, sus precursores se encuentran próximos a los capilares peritubulares, siendo denominados por muchos autores como «pericitos», diferenciándolos de aquellos fibroblastos que se encuentran anatómicamente más separados de los capilares, si bien debido a los largos procesos que presentan, muy pocas de estas células parecen realmente embebidas en la MEC. A pesar de que no existen marcadores específicos que nos permitan distinguir entre estos tipos celulares, el receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR-B) es el marcador más fuerte de los pericitos en el riñón sano [11][22].

Durante los procesos de fibrosis, debido a factores como el estrés mecánico y la acción de diferentes citocinas, la mayoría de los fibroblastos adquieren carácter de miofibroblasto, viéndose reflejado en la expresión de actina de músculo liso vascular (α -SMA). Otras características diferenciales de los miofibroblastos serían los miofilamentos que poseen en su superficie y numerosas fibras de estrés citoplasmáticas. Existen otros marcadores además de α -SMA, como vimentina, fibronectina, proteína marcadora de fibroblastos o miofibroblastos S100A4 o FSP-1 (fibroblast specific protein), si bien numerosos estudios han demostrado que estos marcadores se encuentran expresados en muchas otras células de origen mesenquimal. [11][22].

El origen de estos miofibroblastos ha sido un importante objetivo de estudio y debate durante los últimos años, dado su acúmulo en el

intersticio renal que demuestra un papel fundamental en la fibrosis renal. Las investigaciones más recientes respaldan su origen en las células mesenquimales residentes en el tejido renal, es decir fibroblastos y pericitos en el intersticio renal y células mesangiales en el glomérulo. Otros autores proponen un origen en las propias células endoteliales y en leucocitos circulantes, si bien esto es muy controvertido, debido a la falta de marcadores específicos y fiables que permitan delinear este origen de manera adecuada [23][24].

Hasta hace pocos años se ha defendido la hipótesis de que las células epiteliales renales suponían la principal fuente de miofibroblastos por medio del proceso denominado Transición Epitelio-Mesenquima (TEM). La TEM era definido como el proceso mediante el cual las células epiteliales, debido a la acción de citocinas inflamatorias, sufrían una serie de cambios morfológicos como la pérdida de moléculas de adhesión (E-cadherina y zónula ocludens-1 [ZO-1]), adquiriendo un fenotipo mesenquimal y expresando marcadores de miofibroblastos. Este fenómeno tiene lugar en algunos procesos fisiológicos como el desarrollo embrionario y otros procesos patológicos como el proceso de metástasis tumoral. Sin embargo, en modelos animales recientes se ha demostrado que las células epiteliales dañadas no se convierten en miofibroblastos, si bien se establece una interrelación entre células epiteliales y mesenquimales que favorecen la diferenciación de estas últimas en miofibroblastos [25].

A lo largo de los años se han descrito numerosos estímulos responsables de la activación de los fibroblastos y pericitos y por lo tanto su diferenciación a miofibroblastos. Generalmente se trata de estímulos asociados a daño tisular, el factor más ampliamente descrito es el TGF β al que habría que añadir otros factores también importantes como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2), y el factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF). Recientemente se han descrito vías de activación adicionales desencadenadas por citocinas y quimiocinas inflamatorias como Oncostatina M, el inductor de apoptosis similar a TNF (TWEAK), la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) y la interleucina 18 (IL-18), así como por patrones moleculares asociados a daño (DAMP) procedentes del epitelio y el endotelio [2].

Células epiteliales tubulares

A pesar de la controversia sobre la participación de las células epiteliales tubulares en la fibrosis renal mediante el proceso de transición epitelio-mesénquima, el papel de estas células en el proceso de fibrosis renal es fundamental. Hallazgos de investigaciones en genética y genómica han mostrado un proceso de interconexión entre células epiteliales y fibroblastos, mediante el cual se dirige la progresión de la enfermedad renal. El daño producido a nivel de las células epiteliales hace que estas detengan su ciclo celular y se produzcan citoquinas fibrogénicas (detalladas en el apartado anterior), que desencadenan y mantienen la activación del fibroblasto y su diferenciación en miofibroblasto. Estos miofibroblastos, además de producir MEC patológica, secretan citoquinas y quimiocinas inflamatorias y reclutan leucocitos circulantes, por todo ello se perpetúa un estado inflamatorio en el intersticio, perpetuando el daño tanto sobre las células mesenquimales, como también sobre las células epiteliales [26].

Células endoteliales

En la fibrosis renal, la hipoxia producida desencadena apoptosis de las células endoteliales, produciendo rarefacción de los capilares peritubulares en los estudios de microscopía. Este proceso de apoptosis en las células endoteliales, a su vez, favorecerá el proceso de fibrosis. Varios autores también propusieron que estas células endoteliales de los capilares peritubulares serían otra fuente de miofibroblastos, mediante la denominada transición endotelio-mesénquima (EndoMT), sin embargo, esto no ha podido ser completamente confirmado en varios estudios.

Por otra parte, se ha demostrado que la alteración de la permeabilidad de los capilares peritubulares observada en modelos con mutaciones en la proteína Crim1 derivan en el acúmulo excesivo de colágeno y favoreciendo la fibrosis [25].

Monocitos y macrófagos

Desde las primeras etapas del proceso de fibrosis a nivel renal, se produce la infiltración por células del sistema monocito-macrófago, consecuencia de la liberación de citoquinas inflamatorias. Estas células juegan un papel fundamental en el desarrollo de fibrosis, dado que también liberan mediadores profibróticos como Galectina-3, proteínas Wnt y CSF-1.

4.2. PRINCIPALES CITOCINAS IMPLICADAS EN LA FIBROSIS RENAL

Se consideran citoquinas que participan en el desarrollo de fibrosis renal a aquellas que ven su producción aumentada de manera local durante los procesos de fibrosis, que han demostrado *in vitro* la modulación biológica de las células renales en procesos relacionados con fibrosis y cuya administración *in vivo* modula las lesiones producidas a nivel renal. Estas numerosas citoquinas pueden clasificarse en distintos grupos según su función (Tabla 3): aquellas encargadas de promover la inflamación e infiltración de células inflamatorias se denominan citoquinas proinflamatorias, las relacionadas con la síntesis de matriz extracelular o fibrogénicas, las consideradas factores de supervivencia o citoquinas mitogénicas, citoquinas de muerte celular, quimiocinas, citoquinas vasoactivas y citoquinas autoinflamatorias.

Proinflamatorias	TNF- α , IL-1 β
Fibrogénicas	TGF- β 1, CTGF; BMP-7
Mitogénicas	PDGF, IL-6, EGF, HGF, IGF-1
Relacionadas con muerte celular	FasL, TNF- α
Quimiocinas	MCP-1, RANTES
Vasoactivas	angiotensina II o endotelina
Autoinflamatorias	IL-4, IL-10 e IL-13

Tabla 3. Tipos de citoquinas según acción (Fuente: elaborado por Dr. D. Jesús Martín Centellas Médico Interno Residente de Nefrología del Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España)

Citocinas proinflamatorias

A este grupo pertenecen TNF- α y las citocinas cuya liberación regula, entre ellas Il-1 β , estas actúan amplificando la respuesta inflamatoria, aumentando la expresión de moléculas de adhesión y coordinando la migración de leucocitos a tejidos diana. Se ha demostrado en diferentes modelos experimentales de nefropatías, que la administración de estas citocinas agrava las lesiones, mientras que sus antagonistas disminuyen la fibrosis renal [27].

Citocinas fibrogénicas

A este grupo pertenecen el factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1) y el factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). A pesar de no tratarse de una citosina fibrogénica, cabe mencionar en este apartado la proteína morfogénica ósea-7 (BMP-7, de sus siglas en inglés Bone Morphogenic Protein-7), que antagoniza el mecanismo de acción de TGF- β 1 en modelos experimentales de fibrosis renal.

Factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1)

El factor de crecimiento transformante beta 1 pertenece a una superfamilia de moléculas pleiotrópicas en la que se incluye la subfamilia del TGF- β , y es el principal factor que dirige el proceso de fibrosis en la mayoría de las patologías que llevan a la enfermedad renal crónica, mediante la regulación de la síntesis de MEC, la inhibición de su degradación, y mediando la interrelación célula-célula. A lo largo de décadas se ha demostrado en numerosos estudios la sobreexpresión de TGF- β 1 en numerosos modelos de enfermedad renal, y se han desarrollado numerosas estrategias cuyo objetivo es esta citosina, incluyendo la inhibición de su producción, de su activación, de la unión a sus receptores y de la señalización intracelular [28][29].

El TGF- β 1 actúa sobre diferentes tipos celulares, y lo hace tanto de forma directa como indirecta [28][29].

Su acción directa tiene lugar sobre las células mesangiales y los fibroblastos renales de diferentes formas: estimulando la producción de proteínas de MEC (como colágenos tipo I, III y IV, fibronectina, laminina y glicoproteínas) e induciendo la expresión de otras citocinas que

también favorecen la expresión de proteínas de MEC (como el factor de crecimiento de tejido conectivo [CTGF]); disminuyendo la degradación de MEC mediante la inhibición de MMPs y la estimulación de la síntesis de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs); favoreciendo la proliferación y migración celulares; y estimulando la síntesis del inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), inhibiendo el paso de plasminógeno a plasmina [29].

El bloqueo de los receptores de esta molécula a nivel de células mesangiales y fibroblastos renales ha demostrado disminuir el depósito de colágeno en varios modelos animales [28]. Si bien en otros estudios el bloqueo de estos receptores no ha demostrado disminuir la fibrosis de manera global, lo que sugiere que el proceso de fibrosis también está producido por la acción de TGF- β 1 a nivel de otras células diferentes de fibroblastos y células mesangiales [29].

Se ha demostrado que TGF- β 1 también actúa de forma indirecta sobre células endoteliales y podocitos, induciendo la apoptosis de estas células, y favoreciendo de este modo la fibrosis a dicho nivel [30][31].

Proteína morfogénica ósea-7 (BMP-7)

La BMP-7 es otra proteína que pertenece a la superfamilia del TGF- β . Durante los últimos años ha sido objeto de estudio por parte de muchos autores, siendo caracterizada como un factor antifibrótico importante, proponiéndose como terapia contra el proceso de fibrosis a nivel renal [34].

En estudios *in vivo*, la administración de BMP-7 humana recombinante o la sobreexpresión de BMP-7 por transferencia génica ha demostrado atenuar la fibrosis en diversos modelos de nefropatía diabética y obstructiva [32][33]. Además, en estudios *in vitro* ha demostrado antagonizar la expresión de SMA inducida por TGF- β 1. Sin embargo, su uso clínico todavía no ha sido aprobado [34].

Factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF)

El factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), o también conocido como CCN2, pertenece a la familia de proteínas de matriz celular CCN. Sus niveles se ven aumentados en varias

enfermedades que afectan al riñón, en las que juega un papel importante en la fibrosis intersticial y la glomeruloesclerosis. Esta molécula está implicada en el proceso de fibrosis renal tanto de forma directa como indirecta actuando como un factor inducido por otras moléculas como TGF- β 1 y BMP-7. Se ha demostrado en numerosos estudios que TGF- β induce sobreexpresión de CTGF en numerosos tipos celulares, además la exposición ante células mesangiales de CTGF aumenta la producción de fibronectina y colágeno I de manera importante. Además, algunos autores han mostrado que tras la administración sistémica de Angiotensina II, se expresa CTGF en células tubulares y del glomérulo, tiempo antes de que aumente la acumulación de proteínas de MEC. El CTGF ha mostrado ser un factor de riesgo independiente para la progresión a ERCT y está estrechamente relacionado con la tasa de filtrado glomerular en los pacientes con ERC [35][36].

Citocinas mitogénicas

Este grupo de citocinas es de gran importancia en el proceso de fibrosis renal, ya que promueven la proliferación de células mesangiales y miofibroblastos, que juegan un papel clave en este proceso [37].

Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)

El PDGF actúa como mediador de fibrosis en diferentes órganos, incluyendo el riñón. Se trata de una de las citocinas mitogénicas más importante en las células mesenquimales, entre las cuales se incluyen los miofibroblastos, en los cuales, además de suponer un factor de supervivencia también participa de manera directa en el aumento de producción de matriz extracelular. Se han descrito cinco isoformas de la molécula, de las cuales las más conocidas son el PDGF-C y el PDGF-D [37].

En modelos experimentales de fibrosis por obstrucción ureteral unilateral y por lesión por isquemia-reperfusión unilateral, la isoforma PDGF-D se ha mostrado altamente expresada en los fibroblastos intersticiales. Siendo una diana terapéutica importante para la disminución significativa de la fibrosis túbulo-intersticial [37].

La isoforma PDGF-C se expresa *de novo* en el intersticio renal, su acción fundamental además de la inducción y proliferación de fibroblastos está relacionada con la infiltración de leucocitos y la activación del sistema monocito-macrófago. Su expresión también se ha demostrado aumentada en diversos modelos de nefropatía por obstrucción ureteral unilateral y síndrome de Alport [38], [39].

IL-6

La interleucina 6 ha mostrado ser una citocina que produce un aumento de la proliferación de células mesangiales in vitro, además de actuar como factor de supervivencia en diversos tipos celulares. Si bien se trata de una interleucina de fase aguda, sus niveles están elevados en los pacientes con ERCT, probablemente debido a factores prevalentes como hipertensión, resistencia insulínica y sobrecarga hídrica [40] [41].

Quimiocinas

Las quimiocinas son citocinas que favorecen la migración y la adhesión celular, cumpliendo un papel fundamental en la infiltración de células inflamatorias durante procesos inflamatorios. Se unen a receptores específicos en endotelio, leucocitos y matriz extracelular. Tanto en la glomeruloesclerosis como en la fibrosis túbulo-intersticial, las quimiocinas más importantes son la IL-8, quimiotáctica para neutrófilos, la MCP-1, quimiotáctica para monocitos, y la quimiocina RANTES (de sus siglas en inglés Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted), que actúa sobre monocitos y linfocitos T [42][43].

Citocinas vasoactivas

A este grupo de citocinas pertenecen la angiotensina II y la endotelina 1. Ambas moléculas, además de su función como péptidos vasoactivos, pueden actuar como factores mitógenos e inducir la producción de otras citocinas profibróticas [42][43].

La angiotensina II es una molécula fundamental que contribuye al desarrollo de fibrosis, jugando un papel muy importante en la progresión de la lesión renal. Se han realizado numerosos estudios in vitro que han demostrado su papel en la activación de células renales mediante la activación de vías de señalización celular, como

la vía de las MAP kinasas, la vía del TGF- β 1 y del NF- κ B, desempeñando una función clave en la inflamación y fibrosis renal. Además, se ha demostrado su capacidad para estimular la producción de proteínas de MEC como colágenos mediante la activación de factores como PDGF y CTGF. La inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mediante el bloqueo del enzima convertidora de angiotensina (ECA), ha mostrado reducir la expresión del CTGF y por consiguiente reducir la fibrosis a nivel renal [42][43].

Por lo tanto, la angiotensina II participa en los procesos de fibrosis a nivel renal actuando como mitógeno, estimulando vías de señalización celular que inducen fibrosis y activando la producción de MEC. [42][43].

5. EVALUACIÓN DE LA FIBROSIS RENAL

Actualmente el método *gold standard* para la evaluación de la fibrosis renal es el estudio histopatológico de las muestras obtenidas mediante biopsia renal percutánea, mediante el cual se valorarán glomérulos, túbulos, intersticio y vasos [44][45].

La evaluación se realiza mediante microscopía óptica con muestras sobre las que se aplica tinción con Tricrómico de Masson, que sería la técnica de elección, sin embargo, ha mostrado ser poco reproducible. Es por ello que se han empleado diferentes técnicas de morfometría para evaluar la fibrosis, como la tinción con Rojo Sirio y el estudio con luz polarizada que sería específico para los colágenos I y III, y estudios inmunohistoquímicos de colágeno [44][45].

Se pueden realizar otras técnicas que emplean tinciones para marcadores celulares específicos, como α -SMA o S100A4 (entre otros) en el caso de miofibroblastos. Estas son muy utilizadas a nivel experimental, si bien no se emplean para cuantificar el grado de fibrosis [44][45].

Lograr establecer el grado de fibrosis renal es importante, dado que se correlaciona con el grado de función renal. Además, varios estudios han demostrado que la cuantificación de la fibrosis en muestras de biopsias renales, tanto de riñón nativo como de trasplante, puede predecir consecuencias a largo plazo sobre el tejido [46].

Sin embargo, estas técnicas no están exentas de limitaciones, tanto las derivadas de la realización de una técnica invasiva como es la biopsia renal (sangrado, hematuria, hematoma, fístula e incluso pérdida del órgano), así como las derivadas del procesamiento de las muestras y la interpretación de los hallazgos, además del hecho de que solo se está evaluando una pequeña porción del parénquima renal, extrapolándose los resultados. Es por ello que recientemente, ante el avance tecnológico de las técnicas de imagen, algunos autores proponen el empleo de técnicas de resonancia magnética y ultrasonografía para una evaluación no invasiva de la fibrosis renal. Si bien, estas técnicas aún tendrían todavía una limitada sensibilidad, especificidad y reproductibilidad, y necesitan ser validadas en futuros estudios [47].

6. PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS DE LA FIBROSIS RENAL Y EXPECTATIVAS DE LA INVESTIGACIÓN ACTUAL

A lo largo del presente capítulo se han ido exponiendo los diferentes mecanismos implicados en el proceso de fibrosis renal, siendo clave la activación de los miofibroblastos, con el consecuente aumento de la producción de MEC y la infiltración por células inflamatorias. El interés de gran parte de los estudios experimentales realizados en los últimos años ha sido desarrollar posibles estrategias terapéuticas que logren inhibir las vías de señalización celular implicadas en este proceso, con el fin de lograr un enlentecimiento en la progresión (e incluso una regresión) de la fibrosis renal. A pesar de que se han podido desarrollar algunos agentes anti fibróticos en modelos experimentales, la traducción de estos en tratamientos aplicables en humanos es todavía muy limitada hoy en día [49].

Uno de estos factores que ha sido más estudiado es el TGF- β , cuya inhibición ha demostrado detener la progresión de la ERC en varios modelos animales. Las estrategias mediante las cuales se ha investigado la inhibición de este factor incluyen anticuerpos bloqueantes, inhibidores de sus receptores solubles y sus quinasas, y mecanismos de alteración genético [48]. En los últimos años, se han venido desarrollando ensayos clínicos con anticuerpos que actúan sobre TGF- β 1 y

TGF- β 2, como metelimumab y fresolimumab, y otros que todavía se encuentran en fase de ensayo clínico. La principal limitación de estos agentes es que la inhibición del TGF- β puede derivar en carcinogénesis. Otro agente estudiado es la Pirfenidona, que bloquea un promotor del TGF- β y reduce niveles de interleucinas y TNF, está aprobado como tratamiento de la fibrosis pulmonar, pero todavía se encuentra en ensayos en fase II y III para algunos modelos de nefropatía [49].

Como se ha comentado previamente en este capítulo, una molécula que clásicamente ha despertado un gran interés es la BMP-7, cuya capacidad natural de contrarrestar la señalización de TGF- β 1 despertó un gran interés en su desarrollo como terapia antifibrótica. Si bien surgieron grandes limitaciones a la hora de manufacturar dicho compuesto, por lo que recientes esfuerzos se centran en desarrollar moléculas más pequeñas que mimeticen BMP-7 y sean más fáciles de producir [50].

Otra diana de la vía del TGF- β que ha sido estudiada, es la inhibición del CTGF, que ha demostrado disminuir la expansión de la MEC en modelos experimentales de enfermedad renal, y la progresión de la enfermedad un estudio clínico de nefropatía diabética [51].

Más allá de la inhibición de la vía del TGF- β , al existir evidencia de la activación de otras vías de señalización celular en los procesos de fibrosis, recientemente se está apostando por la investigación en el bloqueo de la señalización de la inmunidad innata y la cascada del complemento como posibles estrategias terapéuticas para disminuir la fibrosis, como factores que inhiben la vía de NF e inhibidores de la vía de JAK. También existe creciente interés en el estudio de la función mitocondrial, con estudios en genética y genómica, y estudios con microARN directamente relacionados con los procesos de fibrosis [52].

A pesar de que se han llevado a cabo grandes avances en los estudios preclínicos sobre los mecanismos y las posibles dianas terapéuticas en los procesos de fibrosis renal, todavía no disponemos de agentes aprobados para tratar la fibrosis en la práctica clínica, más allá de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI). La gran variabilidad de los pacientes con enfermedad renal, y el pleiotropismo de

las citocinas que son objeto de estudio, suponen importantes limitaciones a la hora de desarrollar ensayos clínicos robustos. Es importante establecer subpoblaciones de pacientes bien definidas y continuar desengranando las vías celulares con objeto de dirigir las terapias a dianas cada vez más específicas, a fin de poder desarrollar ensayos clínicos que permitan validar nuevos tratamientos.

ANEXO ABREVIATURAS

ARAI: antagonistas de los receptores de la angiotensina II
 BMP-7: proteína morfogénica ósea-7
 CTGF: factor de crecimiento de tejido conectivo
 EndoMT: transición endotelio-mesénquima
 ERC: enfermedad renal crónica.
 ERCT: enfermedad renal crónica terminal
 FGF-2: factor de crecimiento de fibroblastos
 IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
 IL: interleuquina
 MB: membrana basal
 MEC: matriz extracelular
 MPP: metaloproteasas
 PDGF: Factor de crecimiento derivado de plaquetas
 PDGFRb: receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas
 RANTES: Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted
 SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
 TEM: Transición Epitelio-Mesénquima
 TIMPs: inhibidores tisulares de las metaloproteinasas
 TGF: Transforming Growing Factor
 TNF: Factor de necrosis tumoral
 TWEAK: inductor de apoptosis similar a TNF
 ZO: zónula ocludens
 α -SMA: actina de músculo liso vascular

BIBLIOGRAFÍA

1. Mutsaers, H.A. and P. Olinga, *Editorial: Organ Fibrosis: Triggers, Pathways, and Cellular Plasticity*. Front Med (Lausanne), 2016. **3**: p. 55.
2. Duffield, J.S., *Cellular and molecular mechanisms in kidney fibrosis*. J Clin Invest, 2014. **124**(6): p. 2299-306.
3. Herrera, J., C.A. Henke, and P.B. Bitterman, *Extracellular matrix as a driver of progressive fibrosis*. J Clin Invest, 2018. **128**(1): p. 45-53.
4. Weiskirchen, R., S. Weiskirchen, and F. Tacke, *Organ and tissue fibrosis: Molecular signals, cellular*

- mechanisms and translational implications.* Mol Aspects Med, 2019. **65**: p. 2-15.
5. Alberts, B., et al., *Molecular Biology of the Cell 4th edn* (London: Garland Science, Taylor and Francis). 2002.
 6. Kumar, V., A. Abbas, and J. Aster, *Robbins y Cotran Patología estructural y funcional*. 2015: Elsevier Barcelona.
 7. Theocharis, A.D., et al., *Extracellular matrix structure.* Adv Drug Deliv Rev, 2016. **97**: p. 4-27.
 8. Vihinen, P. and V.M. Kähäri, *Matrix metalloproteinases in cancer: prognostic markers and therapeutic targets.* Int J Cancer, 2002. **99**(2): p. 157-66.
 9. Bartlett, C.S., M. Jeansson, and S.E. Quaggin, *Vascular Growth Factors and Glomerular Disease.* Annu Rev Physiol, 2016. **78**: p. 437-61.
 10. Fogo, A.B., *Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis.* Nat Rev Nephrol, 2015. **11**(2): p. 76-87.
 11. Boor, P. and J. Floege, *The renal (myo-)fibroblast: a heterogeneous group of cells.* Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(8): p. 3027-36.
 12. Chade, A.R., *Renal vascular structure and rarefaction.* Compr Physiol, 2013. **3**(2): p. 817-31.
 13. Koye, D.N., et al., *Incidence of chronic kidney disease among people with diabetes: a systematic review of observational studies.* Diabet Med, 2017. **34**(7): p. 887-901.
 14. Tervaert, T.W., et al., *Pathologic classification of diabetic nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 2010. **21**(4): p. 556-63.
 15. Vaidya, S.R. and N.R. Aeddula, *Nephrocalcinosis*, in *StatPearls*. 2020, StatPearls Publishing Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.: Treasure Island (FL).
 16. Hoppe, B., B.B. Beck, and D.S. Milliner, *The primary hyperoxalurias.* Kidney Int, 2009. **75**(12): p. 1264-1271.
 17. Simeoni, M., et al., *Atherosclerotic-nephropathy: an updated narrative review.* J Nephrol, 2020.
 18. Grabias, B.M. and K. Konstantopoulos, *The physical basis of renal fibrosis: effects of altered hydrodynamic forces on kidney homeostasis.* Am J Physiol Renal Physiol, 2014. **306**(5): p. F473-85.
 19. Udani, S., I. Lazich, and G.L. Bakris, *Epidemiology of hypertensive kidney disease.* Nat Rev Nephrol, 2011. **7**(1): p. 11-21.
 20. Trujillo, G., et al., *TLR9 differentiates rapidly from slowly progressing forms of idiopathic pulmonary fibrosis.* Sci Transl Med, 2010. **2**(57): p. 57ra82.
 21. Ren, S., et al., *LRP-6 is a coreceptor for multiple fibrogenic signaling pathways in pericytes and myofibroblasts that are inhibited by DKK-1.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(4): p. 1440-5.
 22. Schiessl, I.M., et al., *Renal Interstitial Platelet-Derived Growth Factor Receptor- β Cells Support Proximal Tubular Regeneration.* J Am Soc Nephrol, 2018. **29**(5): p. 1383-1396.
 23. Chang, L., et al., *Differentiation of vascular smooth muscle cells from local precursors during embryonic and adult arteriogenesis requires Notch signaling.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2012. **109**(18): p. 6993-8.
 24. LeBleu, V.S., et al., *Origin and function of myofibroblasts in kidney fibrosis.* Nat Med, 2013. **19**(8): p. 1047-53.
 25. Humphreys, B.D., et al., *Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis.* Am J Pathol, 2010. **176**(1): p. 85-97.
 26. Yang, L., et al., *Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury.* Nat Med, 2010. **16**(5): p. 535-43, 1p following 143.
 27. Wang, H., et al., *TNF- α Deficiency Prevents Renal Inflammation and Oxidative Stress in Obese Mice.* Kidney Blood Press Res, 2017. **42**(3): p. 416-427.
 28. Huang, X.R., et al., *Latent TGF- β 1 protects against crescentic glomerulonephritis.* J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(2): p. 233-42.
 29. Neelisetty, S., et al., *Renal fibrosis is not reduced by blocking transforming growth factor- β signaling in matrix-producing interstitial cells.* Kidney international, 2015. **88**(3): p. 503-514.
 30. Lebrin, F., et al., *TGF- β receptor function in the endothelium.* Cardiovasc Res, 2005. **65**(3): p. 599-608.
 31. Das, R., et al., *Upregulation of mitochondrial Nox4 mediates TGF- β -induced apoptosis in cultured mouse podocytes.* Am J Physiol Renal Physiol, 2014. **306**(2): p. F155-67.
 32. Hruska, K.A., et al., *Osteogenic protein-1 prevents renal fibrogenesis associated with ureteral obstruction.* Am J Physiol Renal Physiol, 2000. **279**(1): p. F130-43.
 33. Wang, S., et al., *Renal bone morphogenetic protein-7 protects against diabetic nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 2006. **17**(9): p. 2504-12.
 34. Veerasamy, M., et al., *Differential regulation of E-cadherin and alpha-smooth muscle actin by BMP 7 in human renal proximal tubule epithelial cells and its implication in renal fibrosis.* Am J Physiol Renal Physiol, 2009. **297**(5): p. F1238-48.
 35. Yin, Q. and H. Liu, *Connective Tissue Growth Factor and Renal Fibrosis.* Adv Exp Med Biol, 2019. **1165**: p. 365-380.
 36. Toda, N., et al., *CTGF in kidney fibrosis and glomerulonephritis.* Inflamm Regen, 2018. **38**: p. 14.

37. Buhl, E.M., et al., *The role of PDGF-D in healthy and fibrotic kidneys*. *Kidney Int*, 2016. **89**(4): p. 848-61.
38. Eitner, F., et al., *PDGF-C is a proinflammatory cytokine that mediates renal interstitial fibrosis*. *J Am Soc Nephrol*, 2008. **19**(2): p. 281-9.
39. van Roeyen, C.R.C., et al., *Identification of platelet-derived growth factor C as a mediator of both renal fibrosis and hypertension*. *Kidney Int*, 2019. **95**(5): p. 1103-1119.
40. Pecoits-Filho, R., et al., *Update on interleukin-6 and its role in chronic renal failure*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**(6): p. 1042-5.
41. Chen, W., et al., *Blocking interleukin-6 trans-signaling protects against renal fibrosis by suppressing STAT3 activation*. *Theranostics*, 2019. **9**(14): p. 3980-3991.
42. Ruiz-Ortega, M., et al., *Molecular mechanisms of angiotensin II-induced vascular injury*. *Curr Hypertens Rep*, 2003. **5**(1): p. 73-9.
43. Seccia, T.M., et al., *Role of angiotensin II, endothelin-1 and L-type calcium channel in the development of glomerular, tubulointerstitial and perivascular fibrosis*. *J Hypertens*, 2008. **26**(10): p. 2022-9.
44. Farris, A.B., et al., *Morphometric and visual evaluation of fibrosis in renal biopsies*. *J Am Soc Nephrol*, 2011. **22**(1): p. 176-86.
45. Street, J.M., et al., *Automated quantification of renal fibrosis with Sirius Red and polarization contrast microscopy*. *Physiol Rep*, 2014. **2**(7).
46. Cosio, F.G., et al., *Predicting subsequent decline in kidney allograft function from early surveillance biopsies*. *Am J Transplant*, 2005. **5**(10): p. 2464-72.
47. Jiang, K., C.M. Ferguson, and L.O. Lerman, *Non-invasive assessment of renal fibrosis by magnetic resonance imaging and ultrasound techniques*. *Transl Res*, 2019. **209**: p. 105-120.
48. Meng, X.M., et al., *TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis*. *Front Physiol*, 2015. **6**: p. 82.
49. Klinkhammer, B.M., et al., *Treatment of Renal Fibrosis-Turning Challenges into Opportunities*. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017. **24**(2): p. 117-129.
50. Sugimoto, H., et al., *Activin-like kinase 3 is important for kidney regeneration and reversal of fibrosis*. *Nat Med*, 2012. **18**(3): p. 396-404.
51. Adler, S.G., et al., *Phase 1 study of anti-CTGF monoclonal antibody in patients with diabetes and microalbuminuria*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010. **5**(8): p. 1420-8.
52. Gomez, I.G., N. Nakagawa, and J.S. Duffield, *MicroRNAs as novel therapeutic targets to treat kidney injury and fibrosis*. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016. **310**(10): p. F931-44.

UROLOGÍA

Definición de la especialidad

Según se recoge en la Orden SCO/3358/2006, del 9 de Octubre de 2006 publicada en el Boletín Oficial del Estado del 1 de Noviembre de 2006, la Comisión Nacional de la Especialidad define la Urología como la especialidad médico - quirúrgica que se ocupa del estudio, diagnóstico y tratamiento de las afecciones médicas y quirúrgicas del aparato urinario y retroperitoneo en ambos sexos y del aparato genital masculino sin límite de edad, motivadas por padecimientos congénitos, traumáticos, sépticos, metabólicos, obstructivos y oncológicos (Gobierno-de-España 2006).

REFERENCIA: Gobierno-de-España (2006). Orden SCO/3358/2006, del 9 de Octubre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de urología. Ministerio-de-Sanidad-y-Consumo. Madrid, España, Ministerio de Sanidad y Consumo. BOE 261: 38012-38018.

CAPÍTULO 01

ANATOMÍA DEL APARATO URINARIO Y GENITAL MASCULINO

Dra. D^a. BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ
Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca
Profesor Asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad de La Laguna
Facultativo Especialista de Área del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

1. INTRODUCCIÓN

Los órganos del aparato urinario y genital se pueden encontrar en tres zonas anatómicas bien diferenciadas [1-3]:

- En el retroperitoneo están los riñones, los uréteres y las glándulas suprarrenales;
- En la pelvis encontramos el tracto urinario inferior, formado por la vejiga y la uretra posterior. En esta localización también se alojan en el varón la próstata y vesículas seminales, que forman parte del aparato genital;
- En el exterior están el pene, el escroto y su contenido.

2. RETROPERITONEO

Sus límites son [1, 3]:

- Por la parte superior el diafragma.
- Por la parte posterior la pared abdominal posterior, que a su vez la forman tres capas o planos:
 - El plano más posterior está constituido por el músculo sacroespinoso y el origen del músculo dorsal ancho.
 - El plano medio es la fascia lumbodorsal.
 - El plano anterior está definido por el músculo cuadrado lumbar.
- Por la parte anterior está el saco peritoneal.
- Por la parte inferior lo delimita la pelvis.

Dentro del retroperitoneo se encuentran diferentes elementos [1-3] (Figura 1):

Vena cava inferior: Surge de la confluencia de las venas ilíacas comunes a nivel de la 5^a vértebra lumbar (a la altura de la bifurcación de las arterias ilíacas). En esta vena drenan varias venas tributarias de importancia como son las venas renales (por lo general a la misma altura y anteriores a las arterias renales; a recordar que la derecha es más corta que la izquierda), las venas gonadales (cuyo interés quirúrgico radica en su desembocadura, ya que la vena gonadal derecha drena directamente a la vena cava inferior, mientras que la izquierda drena en la vena renal izquierda en su cara inferior) y la vena suprarrenal derecha (también es importante que la izquierda drena directamente en la vena renal izquierda).

Arteria aorta abdominal: Entra en el abdomen a través del hiato aórtico que se encuentra entre los pilares diafragmáticos. Durante su recorrido abdominal la aorta da lugar a varias ramas: las arterias frénicas, el tronco celíaco, las arterias suprarrenales, una para cada glándula, las arterias renales (la izquierda más corta que la derecha), la arteria mesentérica superior y las arterias gonadales (la derecha cruza por delante de la vena cava inferior).

Arteria mesentérica superior: Nace en la cara anterior de la aorta y en su salida pasa por encima de la vena renal izquierda. Irriga todo el intestino delgado y la mayor parte del intestino grueso.

Arteria mesentérica inferior: Nace igualmente en la cara anterior de la aorta e irriga el tercio izquierdo del colon transversal, junto con las arterias colaterales de la mesentérica superior.

Arterias ilíacas primitivas: Son las ramas terminales de la aorta.

Glándulas suprarrenales: Se encuentran en el polo superior de cada riñón, separadas de ellos por una capa de tejido conectivo. La posición varía entre ambas, ya que la glándula suprarrenal derecha es más apical y con forma de pirámide, mientras que la glándula suprarrenal izquierda se sitúa medial a la mitad superior del riñón ipsilateral y tiene forma semilunar.

Fascia de Gerota: Rodea a la grasa perirrenal que contiene tanto a los riñones como a las glándulas suprarrenales.

Músculo psoas iliaco: Se origina en las apófisis costales de las vértebras lumbares y en los laterales de los cuerpos vertebrales desde torácica 12ª hasta lumbar 5ª y se inserta en el trocánter menor del fémur. Se sitúa lateralmente y por encima de los cuerpos y apófisis transversas de las vértebras lumbares. Tiene una importante relación con el riñón y con el uréter.

Colon: Aunque suele considerarse un órgano intraperitoneal, porciones variables del mismo pueden ocupar una posición retroperitoneal.

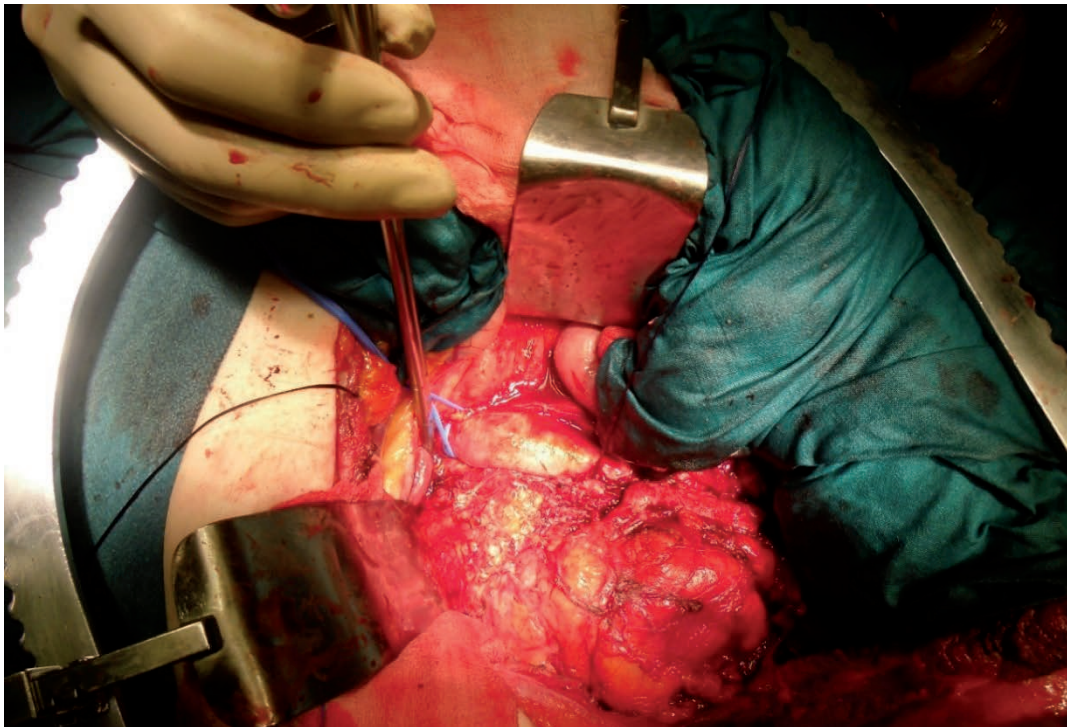


Figura 1. Retroperitoneo: disección quirúrgica de la vena cava en el procedimiento de nefrectomía más trombectomía tumoral de vena cava (Fuente: Cirujanos: Dr. Juan M. Silva Abuín y María Fernanda Lorenzo Gómez. archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

2.1. RIÑÓN

El riñón es un órgano par cuya función primordial es la formación de la orina. Cada riñón mide alrededor de 11-12 cm en su eje longitudinal. Se encuentran en la parte superior del retroperitoneo, laterales a los cuerpos vertebrales. El riñón derecho, por normal general, ocupa el

espacio entre la 1ª y 3ª vértebra lumbar, mientras que el izquierdo se localiza algo más superior, desde el cuerpo de la 12ª vértebra torácica hasta la 3ª lumbar. Sin embargo, la posición del riñón en el retroperitoneo varía entre 1 y 3 cuerpos vertebrales, dependiendo de los movimientos respiratorios y de la posición del paciente [1-3].

Los riñones y sus correspondientes glándulas suprarrenales están rodeados por la grasa perirrenal, y están envueltos por la fascia de Gerota, la cual deja una abertura inferior por donde pasan uréter y los vasos gonadales a cada lado. Esta fascia es importante porque constituye una barrera anatómica y suele contener los procesos patológicos que se originan en el riñón. Alrededor y por fuera de la fascia de Gerota se encuentra la grasa pararenal [1-3].

Por lo general, los riñones trasplantados se colocan ectópicos o heterotópicos en la fosa iliaca derecha, ya que los riñones del receptor no se extraen. Se han descrito técnicas de implante ortotópico, menos usadas. En el caso de que se realice un segundo trasplante renal o un primer trasplante renopancreático, se alojara el riñón en la fosa iliaca izquierda (en el segundo caso, será el páncreas el que se anastomose a los vasos iliacos derechos) [1-3].

Relaciones

Las estructuras que rodean al riñón tienen gran importancia quirúrgica (Figura 2) [1-3]:

- Cara Posterolateral: Por la parte posterosuperior los cubre el diafragma. En su parte medial se apoyan en el músculo psoas, mientras que en su parte lateral está el músculo cuadrado lumbar junto con la aponeurosis del músculo transverso. En su parte posterior se encuentra el músculo dorsal ancho y en la zona de las costillas los músculos serratos.
- Cara Anterior: Por ella contactan con las vísceras del abdomen a través del peritoneo: las relaciones son diferentes en cada riñón. El derecho se relaciona con el hígado, el colon y el duodeno, mientras que el izquierdo lo hace con el bazo, el estómago, yeyuno, páncreas y colon descendente.
- Cara Superior: Se relacionan de nuevo con el diafragma y las costillas 10ª, 11ª y 12ª.

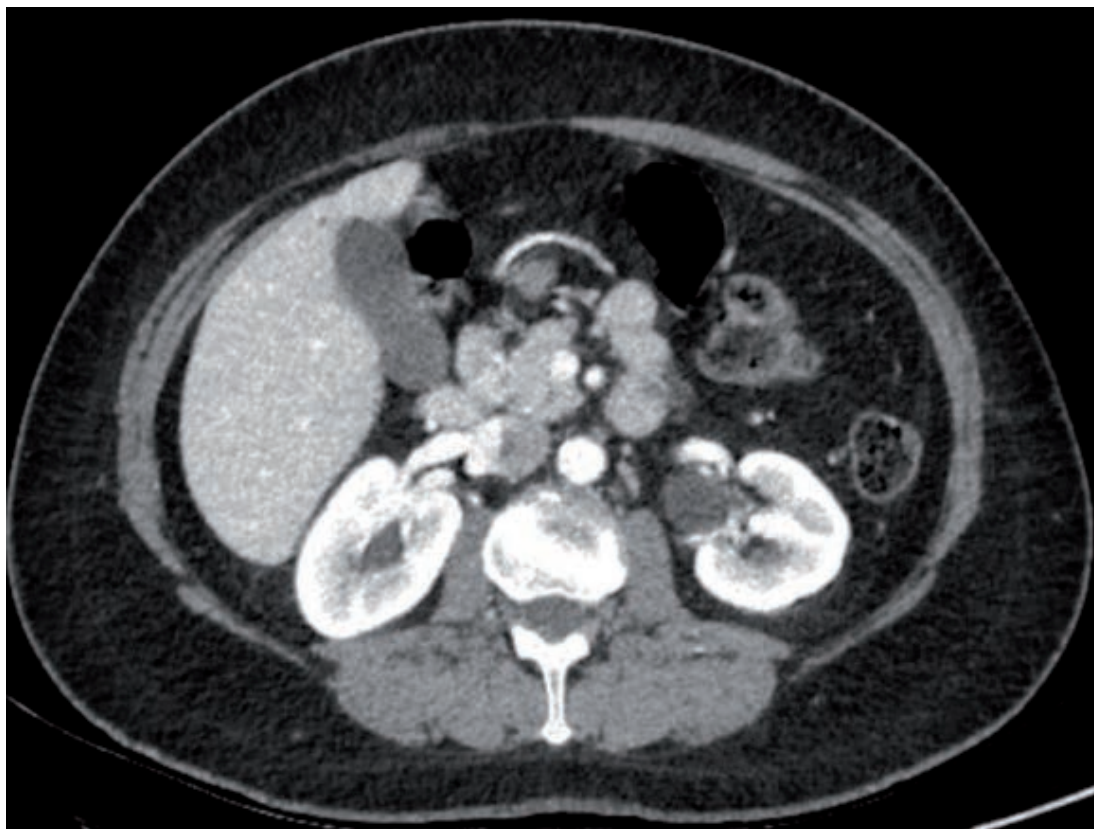


Figura 2. Tomografía axial computarizada abdominal. Relaciones de los riñones normales. Archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Vascularización

El pedículo renal está formado por lo general por una arteria y una vena que acceden a él a través del hilio renal. Es importante recordar que la vena renal siempre es anterior a la arteria. En el hilio también se encuentran la pelvis renal y el uréter, situados por detrás de los vasos [1-3].

La circulación renal es terminal. La arteria renal se dirige hacia atrás al entrar en el riñón y se divide en varias ramas (por lo general, cinco), llamadas arterias segmentarias que irrigarán diferentes partes del riñón. Estas se ramifican en arterias lobulares, éstas en arterias interlobulares y éstas en arterias arcuatas. Las arterias se siguen subdividiendo en interlobulillares y finalmente en arterias aferentes de los glomérulos. La secuencia es: Arteria renal -> A. segmentarias -> A. lobulares -> A. interlobulares -> A. arcuatas -> A. interlobulillares -> A. aferentes de los glomérulos [1-3].

Las venas progresan desde venas interlobulillares, a venas arcuatas, interlobulares, lobulares y segmentarias. De ahí pasan a formar entre 3 y 5 ramas que confluyen en la vena renal. Se debe tener en cuenta que en la vena renal izquierda drena la vena gonádica izquierda, mientras que la derecha lo hace directamente en la vena cava [1-3].

Drenaje linfático

Acompaña a los vasos sanguíneos y forma varios troncos linfáticos en el seno renal. Desde el riñón izquierdo drenan en los ganglios paraaórticos aproximadamente en el espacio entre diafragma y arteria mesentérica inferior. Por otro lado, el riñón derecho drena en los ganglios inter-aorto-cava y paracava laterales, a nivel más inferior, entre el diafragma y los vasos iliacos comunes [1-3].

Inervación

Los riñones reciben aferencias simpáticas pre-ganglionares de los segmentos espinales octavo torácico a primero lumbar. Las fibras postganglionares nacen de los ganglios celíaco y aórtico-renales. También participan los nervios esplácnicos menor e inferior [1-3].

2.2. URÉTER

Los uréteres son los conductos que transportan la orina desde el riñón hasta la vejiga. Están

formados por músculo liso y urotelio en la luz. Su longitud es de aproximadamente 25-30 cm y 8-10 mm de grosor. Su recorrido lo hacen adheridos al peritoneo parietal posterior. Se originan en la pelvis renal por detrás de la arteria renal y se dirigen caudalmente por el borde anterior del músculo psoas. Los vasos gonadales los cruzan a esta altura. Más distalmente los uréteres cruzan por encima de los vasos iliacos comunes a la altura de la bifurcación de las arterias iliacas en interna y externa [1-3].

Los uréteres se pueden dividir en dos porciones de 12,5 cm aproximadamente, de longitud cada una: La porción abdominal y la porción pélvica. Otros autores de anatomía clásicos los dividen en tres porciones: Una lumbar o superior, otra sacroilíaca o medial y otra pélvica o inferior [4].

Lo que no se debe olvidar es que el calibre de los uréteres varía en su recorrido ya que se producen tres estrechamientos fisiológicos. Estos tres estrechamientos tienen importancia clínica porque es aquí donde pueden enclavarse los cálculos urinarios. Estos son [1-3]:

- Unión pieloureteral;
- Cruce de vasos iliacos, se debe tanto a la angulación del uréter como a la compresión de los vasos iliacos;
- Entrada en la vejiga o porción intramural.

Relaciones anatómicas del uréter (Figura 3) [1-3].

Uréter lumbar: Estas relaciones son importantes para determinados procesos quirúrgicos [1-3]:

- Posterior: A la salida del riñón se encuentra con el tejido adiposo pararenal sobre la inserción del músculo psoas, por el que discurren los uréteres anteriores a los procesos transversos de las vértebras lumbares.
- Lateral: Se relaciona con el tercio inferior renal, el músculo psoas y los nervios cutáneo-femoral y génito-femoral.
- Medial: Quedan mediales al uréter derecho vena cava inferior, linfáticos, cadena simpática, mientras que medial al uréter izquierdo queda la arteria aorta.
- Anterior: El uréter derecho queda relacionado por su cara anterior con la 2ª porción del duodeno, los vasos gonadales, el mesocolon ascendente en la flexura hepática, colon y la

raíz del mesenterio. A su vez el uréter izquierdo se relaciona con el mesocolon descendente, los vasos del colon izquierdo, la raíz del mesenterio, de nuevo los vasos gonadales y el mesocolon sigmoideo.

Uréter pélvico: Las relaciones son [1-3]:

- Posterior: Los vasos iliacos comunes. En relación con el uréter derecho se encuentra la arteria iliaca externa. Y con el uréter izquierdo está la arteria iliaca común.
- Posteromedial: En varones están las vesículas seminales, y en mujeres se relacionan con la cara anterior de la vagina.
- Lateral: Tiene relación al igual que en la porción lumbar con el músculo psoas, y los vasos gonadales, que recordemos son encargados de

la irrigación de los uréteres en la porción superior.

- Medial: Los uréteres se encuentran a 2 cm del promontorio sacro;
- Yuxtavesical: Las relaciones a este nivel son diferentes en el varón, que se relacionan con el conducto deferente, y en la mujer, en la que se relacionan con la arteria uterina a nivel del istmo uterino.
- Anterior: El uréter derecho pasa por detrás del extremo inferior del mesenterio, en relación con el apéndice y los vasos que lo irrigan. Mientras, el izquierdo pasa justo a la altura de la raíz del mesosigma.
- Intramurales: Los orificios o meatos ureterales se encuentran oblicuos, en el triángulo vesical, a 2-5 cm.

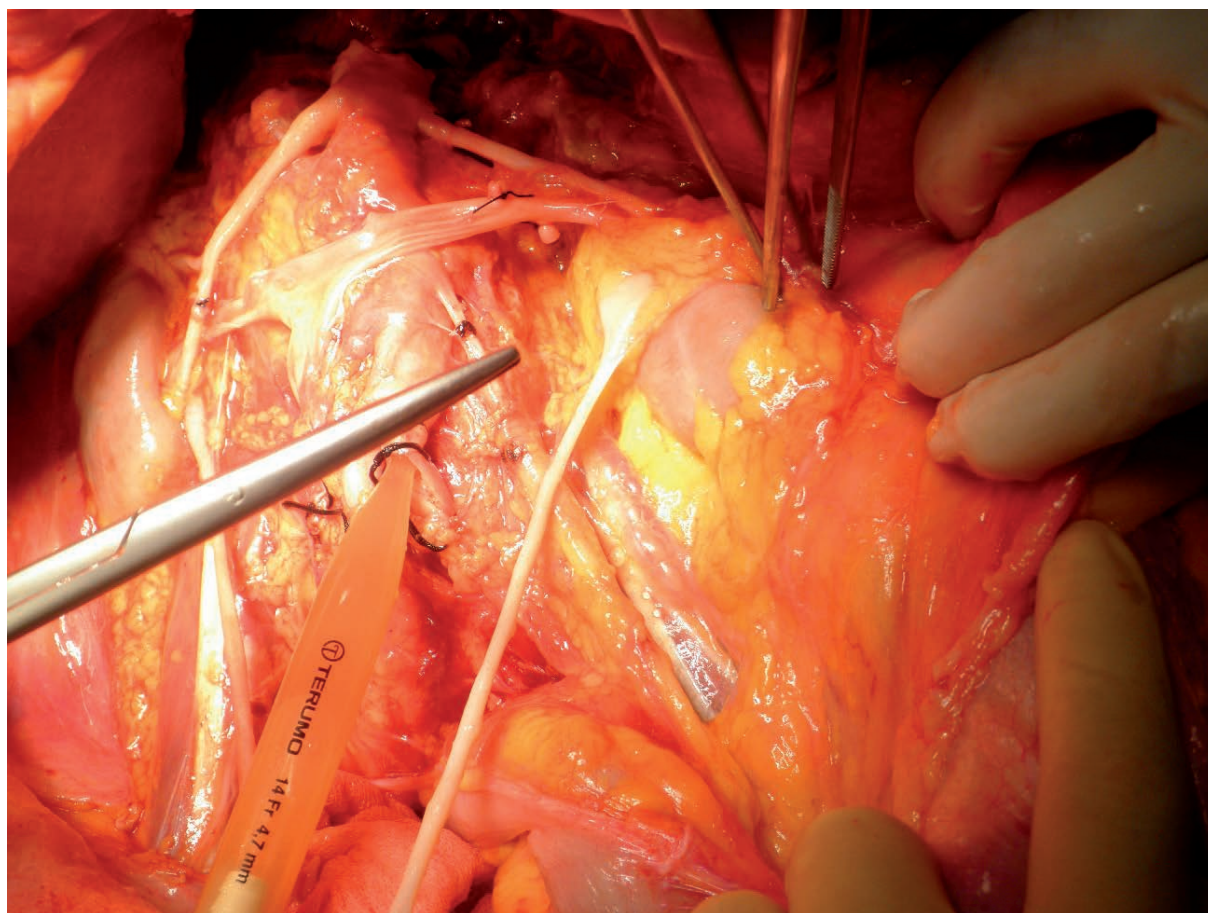


Figura 3. Uréteres y sus relaciones: uréter izquierdo en extracción renal de cadáver. Archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Irrigación sanguínea y drenaje linfático

Reciben irrigación a lo largo de todo su recorrido por varias arterias. En el retroperitoneo los irrigan ramas de las arterias renales desde una dirección medial, arterias gonadales, arteria aorta y arterias ilíacas comunes. En su porción pélvica las ramas arteriales llegan desde una dirección lateral a cargo de la arteria ilíaca interna y de las arterias vesicales y rectales (en la mujer también participan las arterias uterinas y vaginales) [1-3].

El drenaje linfático y venoso de los uréteres corre paralelo a la irrigación arterial. En el retroperitoneo, el uréter izquierdo drena a los ganglios linfáticos paraaórticos, y el uréter derecho a los ganglios paracava e inter-aorto-cava, mientras que en la pelvis drenan a ganglios ilíacos internos, externos y comunes [1-3].

En cuanto a la inervación, el peristaltismo ureteral normal no requiere aferencias ureterales autónomas, sino que se produce por marcapasos de músculo liso intrínseco localizado en los cálices menores del sistema colector renal y se propaga desde ellos [1].

3. APARATO URINARIO INFERIOR

Las vísceras que forman parte del aparato urinario inferior y el aparato reproductor masculino son [1, 5].

- Vejiga.
- Uretra distal.
- Glándulas anejas: en el varón son la próstata y las vesículas seminales.
- Genitales externos: Pene y escroto que alberga los testículos, epidídimos y los elementos del cordón espermático.

La pelvis es la zona inferoposterior al abdomen, delimitada por la cintura pelviana en su parte superior y por el suelo pélvico o periné en la inferior. Se divide a su vez a nivel del estrecho superior de la pelvis en pelvis mayor y pelvis menor, alojándose en esta última los órganos urogenitales. Los límites externos están definidos posteriormente por la región glútea, y anteriormente por la pared abdominal. En esta cavidad nos encontramos los siguientes elementos [3]

- Vasos ilíacos.
- Recto.

- Vejiga.
- Próstata.
- Vesículas seminales.
- Útero, ovarios y trompas.

Es importante recordar que la pelvis ósea está formada por varios huesos (Figura 4) [3, 5]

- Sacro: Formado por la unión de las cinco vértebras sacras.
- Coxis.
- Hueso coxal: Formado por la unión de tres huesos: Ilion, pubis e isquion.
 - Ilion: Se divide en dos partes, cuerpo y alas del ilion. Su borde superior se denomina cresta iliaca. En las alas del isquion se pueden palpar las espinas ilíacas anteriores y posteriores y las crestas ilíacas, importante para el examen urológico. El ilion se articula con el sacro por una sindesmosis.
 - Isquion.
 - Pubis: Está formado por la rama púbica superior y la rama púbica inferior. Las ramas isquiopúbicas forman la sínfisis del pubis en la cara anterior del coxal. Justo por encima se puede palpar la vejiga si está llena.



Figura 4. Radiografía simple de pelvis: marco óseo pélvico en mujer de 75 años. Archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

3.1. VEJIGA

La vejiga es el órgano para el depósito y propulsión de la orina, gracias a sus paredes elásticas y compuesta por musculatura de fibra lisa. Tiene forma ovoide, con un cuello (u orificio de salida) en su parte caudal que apunta hacia el borde inferior de la sínfisis del pubis. El fondo de la vejiga está en dirección opuesta, mientras que el cuerpo de la vejiga es la parte de mayor tamaño. Sólo la superficie superior está cubierta por peritoneo. La musculatura de la vejiga la forma el músculo detrusor. En su interior los meatos ureterales y el orificio uretral interno delimitan el triángulo vesical. Los meatos ureterales están rodeados por musculatura para evitar el reflujo vesical [3, 5]

Relaciones [3, 5]:

- Superior y anterior: En la parte superior de la vejiga está el uraco, remanente embrionario que se fija a la pared abdominal anterior. De él sale el ligamento umbilical que se fija en el ombligo.
- Lateral: La vejiga se encuentra rodeada y separada de la pared lateral pelviana por la grasa perivesical.
- Superior y posterior: En el varón se encuentra el receso rectovesical, y en la mujer el vesicouterino. En la mujer, se relaciona en parte con el útero. En hombres, posterior e inferior a la vejiga se encuentran las vesículas seminales, mientras que en mujeres está la vagina.
- Inferior: En hombres, rodeando al cuello vesical y el inicio de la uretra se encuentra la próstata, y en las mujeres están las glándulas bulbouretrales.

Irrigación, drenaje venoso y linfático

Las arterias que nutren la vejiga son ramas de la arteria ilíaca interna que son las arterias vesicales superiores en ambos sexos; en varones también lo hacen las arterias vesicales inferiores. En las mujeres éstas están sustituidas por las arterias vaginales que emiten pequeñas ramas. También suministran algunas ramas las arterias glútea inferior y obturatriz [3, 5].

El nombre de las venas es igual al de las arterias, y son tributarias de las venas ilíacas internas. En hombres, el plexo venoso vesical se continúa con el plexo venoso prostático. En mujeres, el plexo venoso vesical recibe sangre de la vena dorsal del clítoris y se comunica con el plexo útero-vaginal [3, 5].

Los vasos linfáticos de las caras superolaterales drenan a los ganglios linfáticos ilíacos externos, y aquellos del fondo y el cuello pasan a los ganglios linfáticos ilíacos internos [3, 5].

La inervación la proporcionan fibras eferentes autónomas de la porción anterior del plexo pelviano, el plexo vesical. La pared vesical está altamente inervada por terminaciones nerviosas colinérgicas parasimpáticas y tiene abundantes cuerpos celulares de neuronas postganglionares [3, 5].

3.2. PRÓSTATA

Es la glándula accesoria más grande del sistema reproductor masculino. Se localiza en la profundidad de la pelvis, justo por debajo de la vejiga, rodeando al cuello vesical. A través de la próstata pasa parte de la uretra masculina, el segmento denominado uretra prostática. Tiene forma de castaña o nuez con un vértice estrechado en la parte inferior (ápex), por donde sale la uretra, y una base en la parte superior, que sostiene a la vejiga. Podemos distinguir cara anterior, posterior y laterales [3, 5].

La próstata está ubicada en un espacio (celda prostática) y sus relaciones son (Figura 5) [3, 5]:

- Anterior: Se sitúa la sínfisis del pubis y la lámina preprostática, que nace de la fascia superior del diafragma urogenital.
- Posterior: Se encuentra el tabique rectovesical, y más allá el recto.
- Lateral: Se definen las fascias prostáticas, que incluye las venas del plexo prostático lateral.
- Inferior: Se encuentra la fascia superior del diafragma urogenital.
- Superiormente: La próstata está delimitada por la vejiga y el tejido conjuntivo que la une con ella. También se relaciona con las vesículas seminales y las ampollas deferenciales.

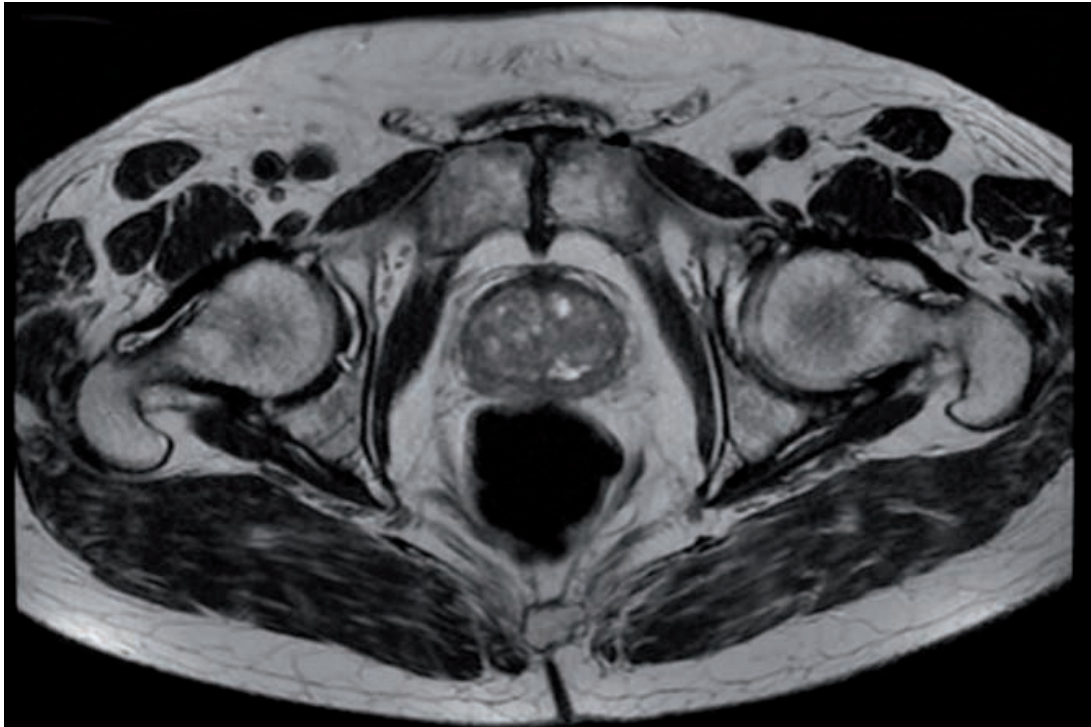


Figura 5. Resonancia magnética nuclear de la próstata. Archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Irrigación y drenaje linfático

Las arterias prostáticas son principalmente ramas de la arteria ilíaca interna, y de las arterias vesicales inferiores. También llega sangre de la arteria rectal media y de la arteria pudenda interna [3, 5].

Las venas se juntan para formar un plexo alrededor de los lados y la base de la próstata. Este plexo venoso prostático continúa por la parte superior con el plexo venoso vesical y drena a las venas ilíacas internas [3, 5].

El drenaje linfático corre a cargo de los ganglios linfáticos ilíacos internos y de los ganglios sacros [3, 5].

La inervación simpática y parasimpática proviene del plexo pelviano. Discurre hasta la próstata por los nervios cavernosos [3, 5].

3.3. URETRA

La uretra es el conducto que une la vejiga con el exterior, cuya función es transportar orina. Hay muchas diferencias entre la uretra femenina

y masculina, las cuales se detallan en los siguientes apartados [3, 5].

Uretra femenina

Es mucho más corta que la masculina, de aproximadamente 4 cm de largo (Figura 6). Su recorrido es recto y va desde el cuello de la vejiga, posterior a la sínfisis del pubis, hasta el meato uretral externo. Su eje es paralelo al de la vagina, con la que atraviesa el diafragma pélvico. Las glándulas parauretrales o de Skene se encuentra a ambos lados en la parte superior de la uretra y son homólogas a la próstata en el varón. Drenan a ambos lados del meato uretral externo. El esfínter estriado rodea la parte final de la uretra. Aunque la uretra es inervada por nervios parasimpáticos, el músculo del esfínter uretral estriado recibe doble inervación somática de los nervios pudendos y pelvianos [3, 5].

El sistema de soporte uretral lo forman las estructuras extrínsecas sobre las cuales descansa la uretra. Éstas son la cara anterior vaginal, la fascia endopélvica, el arco tendinoso de la fascia endopelviana y los músculos elevadores del ano [3, 5].

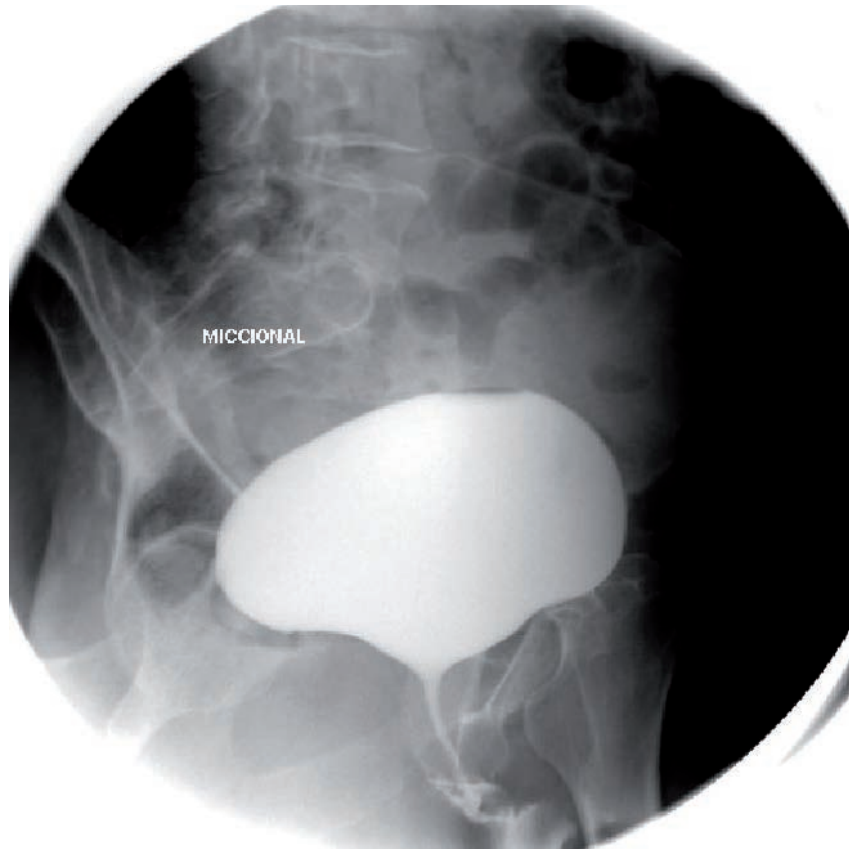


Figura 6. Cistouretrografía mostrando la uretra femenina. Archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Uretra masculina

Es un órgano tubulizado mucho más largo que la uretra femenina, midiendo de 18 a 22 cm (Figura 7). En el caso del varón también es el conducto utilizado para la emisión de semen. La uretra tiene una doble curvatura, y clásicamente se divide en uretra proximal o posterior, y distal o anterior [3, 5].

Uretra posterior

Se encuentra por encima de diafragma urogenital. Se divide a su vez en tres porciones [3, 5]:

- Uretra intramural o preprostática: Se extiende vertical desde la vejiga y está rodeada por el llamado esfínter uretral interno que varía de longitud si está la vejiga llena o si se está vaciando.
- Uretra prostática: Desciende a través de la próstata anterior, es la parte más ancha y dilatada. Los tractos reproductores y los urinarios se fusionan a partir de aquí, ya que es donde

desembocan los conductos eyaculadores y el utrículo prostático.

- Uretra membranosa: Está rodeada por el esfínter uretral externo, es la parte más estrecha. Termina en la raíz del pene. Posterolateralmente se encuentran las glándulas bulbouretrales o de Cowper, pero sus conductos excretores drenan en la uretra esponjosa.

Uretra anterior

Es la situada por debajo del diafragma urogenital. También es llamada Uretra esponjosa, ya que transcurre por el pene, atravesando el cuerpo esponjoso. Su porción más proximal, algo más dilatada, se denomina uretra bulbar, y la porción más distal forma un ensanchamiento llamado fosa navicular. Es la parte más larga y móvil de la uretra masculina. Termina en el meato uretral externo. Aquí drenan tanto las glándulas bulboesponjosas (Cowper) como las uretrales o de Littré [3, 5]:

3.4. PERINÉ

Se ubica entre el pubis, los muslos y las nalgas, y está limitado por arriba por el músculo elevador del ano. Tiene forma de rombo, siendo vértices el coxis y la sínfisis del pubis, que forma su diagonal mayor, y las tuberosidades isquiáticas. Estas últimas permiten dividirlo en dos áreas: el triángulo anterior o urogenital, y el triángulo posterior o anal [3, 5].

Los músculos perineales se distribuyen en dos capas (Figura 7). Los músculos superficiales son [5]:

- Isquiocavernoso: Se origina en la tuberosidad y en la rama isquiática y se inserta en varones en el pilar del pene y en mujeres en el pilar del clítoris.
- Bulbocavernoso: Se origina en el centro tendinoso del periné, y en el varón también lo hace desde el rafe del pene. Se inserta en hombres a nivel del cuerpo cavernoso y en las mujeres en el bulbo del vestíbulo, membrana peritoneal, cuerpo del clítoris y cuerpo cavernoso.
- Transverso superficial del periné: Desde la tuberosidad isquiática hasta el centro tendinoso del periné.
- Esfínter uretral externo: Se trata de una capa de músculo que rodea la uretra y parte de la rama inferior del pubis a cada lado y de las paredes adyacentes del espacio perineal profundo.
- Esfínter anal externo: Consta de tres porciones. La porción subcutánea rodea la abertura anal, la porción superficial rodea la parte inferior del conducto anal y la porción profunda rodea la cara superior del conducto anal. Se inserta en el centro tendinoso del periné y en el cuerpo anococcígeo.
- El diafragma urogenital está constituido por el músculo perineal transverso profundo. Los músculos profundos son las tres porciones del músculo elevador del ano junto con los músculos coxígeos [3].
- Ileocoxígeo: La parte posteroexterna del músculo elevador del ano. Se origina en el arco tendinoso posterior del periné y la espina ciática.
- Pubcoxígeo: Es la parte intermedia del músculo elevador del ano. Se origina desde la cara posterior del pubis y el arco tendinoso anterior, más exterior que el iliocoxígeo.
- Puborrectal: La parte más interna del músculo elevador del ano. Son fibras musculares que se continúan entre las caras posteriores de los huesos púbicos derecho e izquierdo.
- Coxígeos: Surgen de las caras laterales e inferiores del sacro y coxis y sus carnosas fibras están debajo de la superficie profunda del ligamento sacroespinoso.

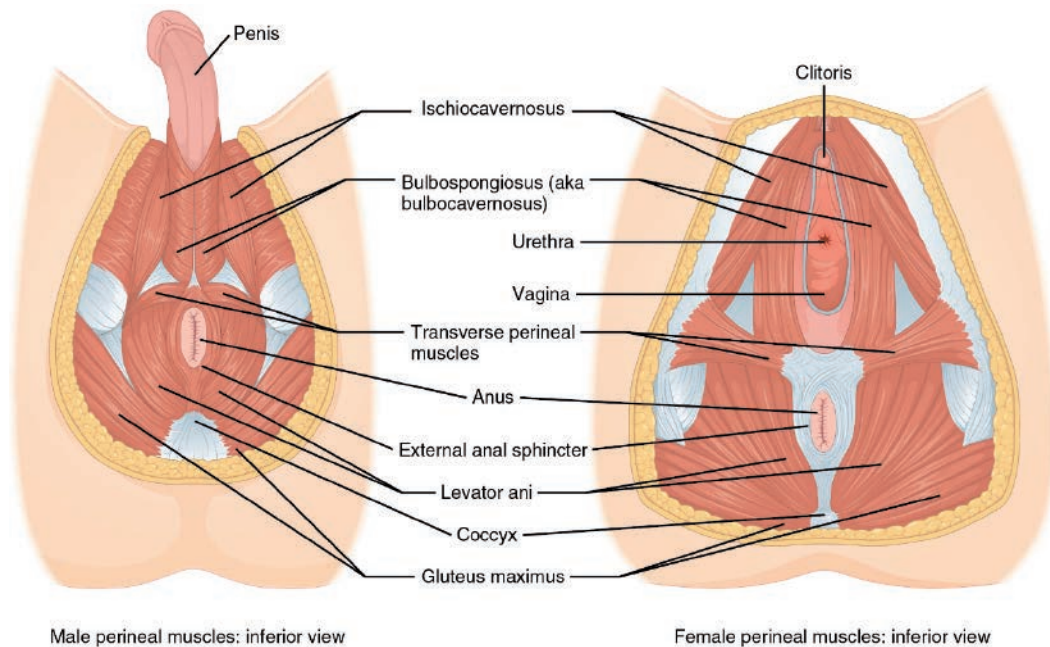


Figura 7. Músculos perineales. Fuente [6].

3.5. FASCIA ENDOPÉLVICA

Es un revestimiento conjuntivo laxo que se encuentra sobre la vejiga y el recto. En mujeres reviste la vagina, la porción externa supravaginal del cérvix y el istmo uterino. En hombres reviste la próstata. Su función consiste en el cierre esfinteriano y el soporte uretral. Tiene seis engrosamientos [3, 5].

- Anterior: se encuentran en mujeres a cada lado los ligamentos pubovesicovaginales. En hombres se encuentra el ligamento puboprostático.
- Posterior: En mujeres encontramos los ligamentos uterosacros, mientras que en hombres están los ligamentos sacrogenitales.
- Lateral: En hombres la lámina media es relativamente delgada y se denomina tabique rectovesical. En mujeres es claramente más espesa que en varones y se denomina ligamento cardinal transverso o de Mackenrodt.

4. GENITALES EXTERNOS

4.1. PENE

La raíz del pene está fija al periné dentro del fondo de saco superficial. Está formada por los pilares del pene, el bulbo y los músculos bulboesponjosos e isquiocavernosos. El cuerpo del pene está formado por los cuerpos cavernosos, que se unen por debajo del pubis, y por el cuerpo esponjoso, que discurre sobre la cara inferior (Figura 8) [3, 5].

Los cuerpos cavernosos son estructuras eréctiles que están envueltas por la albugínea, y junto con el cuerpo esponjoso están rodeados por la fascia superficial o dartos, y la fascia profunda o de Buck. La parte más proximal del pene la forma el glande. La piel del pene se prolonga como una doble capa, llamada prepucio [3, 5]

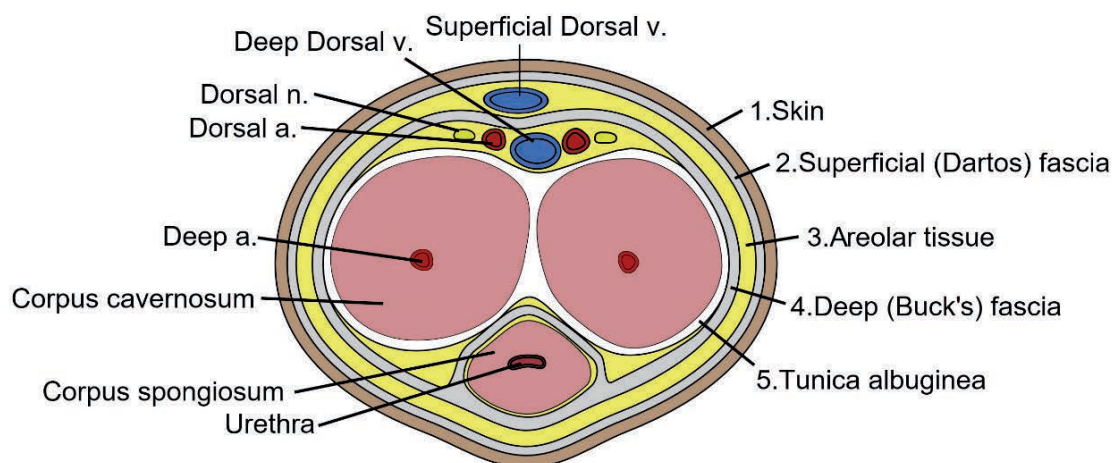


Figura 8. Esquema de un corte transversal del pene. Fuente [7].

Irrigación y drenaje venoso

La irrigación arterial del pene se produce principalmente por ramas de las arterias pudendas internas que son las arterias dorsales y profundas del pene (estas últimas encargadas de los cuerpos eréctiles del pene), y las arterias del bulbo del pene. La piel se nutre por ramas de las arterias pudendas externas [3, 5]

La sangre venosa de los cuerpos cavernosos drena a un plexo venoso que desemboca en la

vena dorsal profunda del pene. La sangre de las capas superficiales del pene drena a la vena dorsal superficial [3, 5].

El drenaje linfático corre a cargo de los ganglios linfáticos inguinales superficiales; la del glande y la uretra esponjosa distal drenan en los ganglios ilíacos externos e inguinales profundos [3, 5].

La inervación del pene deriva de los segmentos medulares que va desde S2 hasta S4 y de los ganglios espinales que pasan a través del nervio

puddendo y del nervio esplánico pélvico. La raíz del pene está innervada por el nervio ilioinguinal [3, 5].

4.2. ESCROTO

El saco escrotal es de naturaleza músculo-cutánea, y es allí donde se encuentran los testículos, colocados en los dos compartimentos de los que consta. Está formado por varias capas [3, 5]:

- Piel.
- Músculo dartos, que se continúa con la fascia de Colles.
- Fascia espermática, que se origina en el músculo oblicuo externo.
- Músculo cremáster, se origina del músculo oblicuo interno.
- Fascia espermática interna, que es continuación de la fascia transversal.
- Túnica vaginal parietal y visceral.

La irrigación arterial del escroto va a cargo de las arterias escrotales anteriores, rama de la arteria pudenda externa. También por las arterias escrotales posteriores que son ramas de la pudenda interna. El retorno venoso lo realizan las venas escrotales, que a su vez van a las venas pudendas externas. El drenaje linfático corre a cargo de los ganglios linfáticos inguinales superficiales [3, 5].

4.3. TESTÍCULOS

Los testículos son órganos pares, glandulares, de forma ovoidea, aplanados en sus extremos laterales y de una longitud aproximada de 5 cm con diámetro anteroposterior de 3 cm y 2,5 cm de ancho. Su peso oscila entre 15 y 20 gramos. El parénquima testicular está rodeado por una túnica fibrosa muy resistente denominada túnica albugínea. El testículo está suspendido por su región posterior por el cordón espermático y fijado en su polo inferior a las cubiertas escrotales por una condensación fibrosa denominada gubernaculum testis. El testículo cuelga en el escroto con su polo superior inclinado hacia delante 30° y con el epidídimo colocado posteriormente [3, 5].

Ambos testículos están alojados en el interior de la bolsa escrotal, la cual podemos dividir en 7 capas, tal y como se ha explicado previamente. Además, encontramos un tabique medio que divide la cavidad escrotal en dos [3, 5].

Los apéndices testiculares son restos embriológicos y se distinguen cuatro: Apéndice testicular, apéndice epididimario, paradídimo y conducto aberrante del epidídimo. El más relevante es la hidátide de Morgagni, remanente embrionario del conducto de Müller compuesto por un eje vascular recubierto por tejido fibroso [3, 5].

Irrigación, drenaje venoso y linfático

La irrigación arterial corre a cargo de las arterias testiculares o espermáticas que son ramas de la aorta abdominal. Salen por debajo de la arteria renal, se cruzan con los uréteres en el retroperitoneo y llegan al escroto a través del anillo inguinal. Se anastomosará con la arteria del conducto deferente [3, 5].

El retorno venoso de los testículos y el epidídimo lo forman el plexo pampiniforme que confluyen en la vena testicular. La derecha drena en la vena cava inferior y la izquierda en la vena renal homolateral [3, 5].

El drenaje linfático sigue el trayecto de las arterias y las venas hacia los ganglios linfáticos lumbares derechos e izquierdos, y a los ganglios preaórticos [3, 5].

La innervación de los testículos se realiza por nervios autónomos del plexo nervioso testicular que contiene fibras aferentes parasimpáticas vagales y viscerales, y fibras simpáticas del segmento medular T7 [3, 5].

BIBLIOGRAFÍA

1. Wein, A.J., et al., *Campbell-Walsh Urological/Campbell-Walsh Urology*. 2008: Ed. Médica Panamericana.
2. Delmas, A. and H. Rouviere, *Anatomía Humana descriptiva, topográfica y funcional*. 2005, Madrid: Elsevier.
3. Dalley, A. and K. Moore, *Anatomía con orientación clínica*. 2007, Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
4. Latarjet, M. and L. Testut, *Compendio de anatomía descriptiva*. 1997: Masson.
5. Drake, R.L., W. Vogl, and A.W. Mitchell, *Anatomía para estudiantes*. 2005: Elsevier España.
6. OpenStax. *Muscle of the Perineum*. Wikimedia Commons 2016; Available from: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=30131691>.
7. Mcstrother. *Penis cross section*. Wikimedia Commons 2013; Available from: <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=35171231>.

CAPÍTULO 02

SEMIOLOGÍA GENERAL EN UROLOGÍA

Dra. D^a BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ

Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca

Profesor Asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad de La Laguna
Facultativo Especialista de Área del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

Dr. D. GERARDO ALFONSO MÁRQUEZ SÁNCHEZ

Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca

1. INTRODUCCIÓN

La semiología es la rama de la patología que estudia los signos y síntomas de las enfermedades y de sus consecuencias [1]. En la práctica urológica es importante recordar todas las técnicas a utilizar para llegar a un diagnóstico preciso que van desde el interrogatorio dirigido en la anamnesis hasta los estudios complementarios y no sólo fiarse de los últimos, por lo que en este capítulo se desarrollará la semiotecnia necesaria para el diagnóstico de las principales patologías del tracto urinario.

2. ANAMNESIS

La entrevista médica es la herramienta principal mediante la cual se obtiene la mayoría de la información del paciente. A través de esta herramienta sencilla se logra el diagnóstico más frecuentemente que con los exámenes físico y de laboratorio y en el proceso, es posible una mejor transferencia de información al paciente y por tanto se sientan las bases para una buena relación médico-paciente [2].

2.1. SÍNTOMA PRINCIPAL

Consiste en la molestia actual del paciente, en sus propias palabras que lo han llevado a la consulta médica [2]. En base a esta, el médico podrá

orientarse de la mejor forma para llegar al diagnóstico correcto [3]. Esto se logra a través de la Historia clínica orientada al problema en la cual se busca ordenar los problemas que presente el paciente y describiendo sus características y evolución a medida que se presentan como sigue [4]:

2.2. EDAD, SEXO, PROFESIÓN

En cuanto a la edad, existe una relación entre las patologías más frecuentes según grupo etario dentro de los cuales además hay un curso evolutivo y etiología distinto para cada enfermedad [1]. De esta forma, las patologías infecciosas repetitivas en edades pediátricas son indicativas en general de malformaciones congénitas del tracto urinario, contrastando con las edades adultas donde es más frecuente que se deba a enfermedades adquiridas [3]. Incluso en los neonatos existe una diferencia en tendencia a enfermedades como hidronefrosis que depende de la edad gestacional al momento del nacimiento [4].

La frecuencia de litiasis urinaria es mayor en el sexo masculino mientras que en las infecciones urinarias altas tipo pielitis y pielonefritis el predominio varía con la edad: en la niñez suele ser igual la proporción entre sexos, desde los 15 a los 50 años hay un predominio en mujeres y posterior a esta edad el predominio es masculino, asociado a patologías obstructivas protáticas. Las patologías por incontinencia urinaria son más frecuentes en mujeres [1, 3].

En cuanto a la profesión se han relacionado patologías y el contacto con sustancias nocivas y radioactivas como por ejemplo el cáncer escrotal con deshollinadores y el cáncer vesical en personas de la industria de colorantes que manipulan anilinas y derivados [1, 3].

2.3. ANTECEDENTES

Antecedentes familiares

La poliquistosis renal, esclerosis tuberosa, acidosis tubulorrenal, la enfermedad de Von-Hippel-Lindau son hereditarias. También se han identificado genes relacionados al cáncer de próstata [3, 5].

Antecedentes personales

Varias enfermedades como diabetes mellitus, HTA y enfermedades neurológicas se relacionan con patologías urológicas, así como ciertos tratamientos de enfermedades previas que han de ser interrogadas durante la recolección de datos. A continuación, se establecen algunas relaciones [3]:

- Disfunción eréctil: B-bloqueantes y agentes psicotrópicos como las benzodiazepinas.
- Incontinencia o alteración de la eyaculación: Relajantes del músculo liso o estriado, estimulantes del músculo liso, furosemida.
- Retención urinaria o síntomas miccionales obstructivos: Anticolinérgicos, bloqueadores de canales de calcio, antiparkinsonianos, alfa-adrenérgicos, antihistamínicos.
- Insuficiencia renal aguda: antimicrobianos (aminoglucósidos, penicilinas, cefalosporinas, anfotericina), agentes quimioterápicos (cisplatino), AINES.
- Hematuria: anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios.

Antecedentes alérgicos

Descartar o identificar alergias a fármacos o alimentos, de referir alguno el paciente, debe ser registrado en la historia clínica, resaltando el mismo [4].

Antecedentes quirúrgicos

Diversos procedimientos están relacionados con diversas patologías del tracto urinario: la retención urinaria se ha relacionado con íleo postoperatorio en resecciones colorrectales [6]. Las infecciones del tracto urinario (ITU) se han relacionado con cirugías colorrectales y correctoras

de incontinencia, así como la cirugía bariátrica, los procedimientos de revisión y el aumento de la edad en los pacientes [7, 8].

2.4. SÍNTOMAS

Color de la orina

Las causas más comunes que provocan cambios en el color de la orina son:

– Hematuria: mezcla de orina con sangre proveniente del trato urinario situado por encima del esfínter estriado de la uretra. Si la pérdida ocurre por debajo de éste, se denomina uretrorragia. Para que se produzca un cambio en el color de orina se necesitan más de 100 hematíes por campo; entre 4 y 100 se denomina hematuria microscópica y menos de 4 no constituye una hematuria. Puede clasificarse en sintomática (más común en procesos agudos) o asintomática (típica de neoplasia) dependiendo si asocia o no otros síntomas [4].

Con la prueba de los 3 vasos de Guyon en la cual el paciente orina en 3 vasos durante la misma micción se puede determinar el origen de la hematuria. Si la hematuria es visible únicamente en el primer vaso el origen de esta es en uretra posterior y próstata, si sólo está presente en el tercer vaso (al final de la micción) es de origen vesical y si hay hematuria en los 3 vasos, el origen es renal [9].

Las falsas hematurias o pseudoheaturias consiste en orinas coloreadas de un tono rojo o naranja o cuando la sangre contamina la orina sin provenir del tracto urinario. Puede ser debido a menstruación, metrorragias, uretrorragia, hemospermia, masturbación, cristaluria, fiebre, hemoglobinuria, ictericias, ingestión de alimentos con pigmentos (setas, moras, especias), porfiruria, medicamentos (primaquina, riboflavina, ácido fólico, cloroquina, laxantes, rifampicina, metronidazol, fenobarbital, levodopa) [9].

– Piuria: Puede variar desde orinas turbias, con grumos blancos u orinas completamente blancas, se define como 10 o más leucocitos por campo en orina. Indica presencia de un proceso infeccioso o inflamatorio [3].

– Quiluria: Presencia de linfa en la orina. Se observa como un color blanco lechoso. Se debe a fístulas entre el sistema linfático y tracto urinario secundarias a filariasis, traumatismos, tuberculosis o tumores retroperitoneales [3].

– Fecaluria: Presencia de heces en orina secundaria a fístula entre intestino y el aparato urinario (Enfermedad de Crohn, CA de colón, diverticulitis sigmoidea). Además de presentar un color que varía la orina es maloliente y asocia neumatúria (presencia de gas) [3].

La orina también puede tornarse color verde por fármacos (amitriptilina, cimetidina, metoclopramida, Propofol), bacterias en orina (*Pseudomona*), sustancias (ácido carbólico derivados flavínicos, azul de metileno, índigo y espárragos) [10] o púrpura como en el síndrome de la bolsa de orina púrpura asociado a UTI en donde la bacteria metaboliza el triptófano en índigo e indirrubina, pigmentos que se precipitan en la bolsa dándole el color púrpura característico [10].

Dolor en aparato urinario

Crisis renoureteral (CRU)

También llamada cólico renal o cólico nefrítico es la causa más frecuente de dolor lumbar agudo de causa renal, en el 90% de los casos secundario a litiasis ureteral (Figura 1). El dolor se debe a la irritación o distensión de la cápsula renal originado por la liberación de vasodilatadores para compensar la disminución del filtrado glomerular [11]. El cuadro se caracteriza por dolor más o menos agudo en fosa renal, irradiado a flanco y región genital asociado a síntomas miccionales, náuseas y vómitos. Cuando la etiología se debe a una obstrucción, la intensidad del dolor se relaciona más con la rapidez de instauración que con el grado de distensión [3].

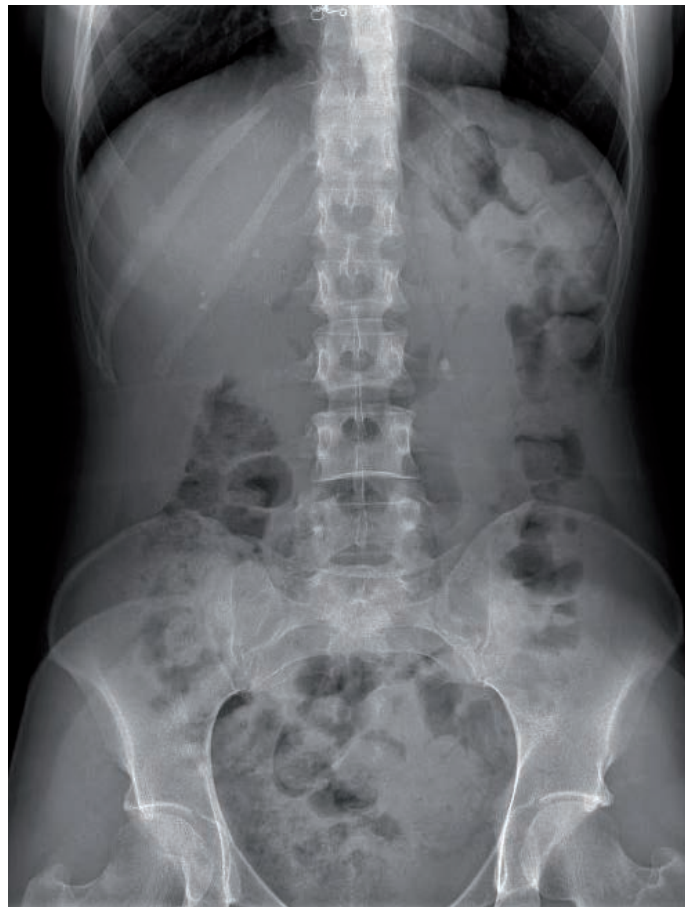


Figura 1. Urografía endovenosa en mujer de 35 años con litiasis en uréter izquierdo a nivel lumbar 3, que ocasiona crisis renoureteral izquierda, con ectasia del riñón izquierdo. Además, presenta 4 litiasis en riñón derecho no obstructivas (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).



Figura 2. Ecografía abdominal en mujer de 35 años con litiasis en uréter izquierdo a nivel lumbar 3, que ocasiona crisis renoureteral izquierda, con ectasia del riñón izquierdo (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Retención aguda de orina (RAO)

Es la repentina imposibilidad para vaciar el contenido vesical. Más frecuente en varones secundaria a obstrucciones por hiperplasia prostática benigna en mujeres se relaciona a enfermedades ginecológicas (sinequia vulvar), neurológicas o metabólicas (diabetes mellitus) [12, 13].

Masa dolorosa

Causa de dolor en procesos neoplásicos avanzados (carcinoma de células renales, carcinoma urotelial) ya que en el inicio no suelen caracterizarse por dolor [14].

Etiología del dolor de origen renal

En su mayoría se debe a causas obstructivas (litiasis urinaria), seguido de inflamación secundaria a procesos infecciosos y en última instancia las causas isquémicas [15].

Sustrato neurológico del dolor renal

El aumento brusco de presión dentro de la luz del tracto urinario desde las terminaciones nerviosas nociceptoras de los nervios espláncnicos menor, inferior, lumbar y pélvicos localizadas en la submucosa y en la lámina propia de la cápsula renal, pelvis renal y uréter proximal. Cuando ocurre una contracción prolongada isotónica conduce a una mayor producción de ácido láctico que irritará las fibras lentas tipo A (mielinizadas) y las rápidas tipo C (no mielinizadas). Estos impulsos nerviosos generados viajan hasta los segmentos medulares D11 - L2, llegando al sistema nervioso central, donde son especificadas por localización, carácter e intensidad. Debido a la convergencia somato-visceral el dolor de un órgano del tracto urinario es percibido en todos los órganos que comparten su inervación lo cual

explica la irradiación característica hacia la región inguinal y del flanco [16].

Síntomas del tracto urinario inferior

Irritativos

Polaquiuria: micciones frecuentes, es decir menos de cada 3 horas y de poca capacidad [3].

Disuria: dificultad para iniciar la micción que puede relacionarse con el inicio, el final o toda la micción [3].

Micción imperiosa: micción apremiante, que no puede detenerse o evitarse [3].

Tenesmos: sensación de ganas de orinar incluso después de haber vaciado la vejiga [3].

Obstructivos

Dificultad en el inicio de la micción: retraso en el comienzo del vaciamiento urinario [3].

Chorro débil: disminución de la fuerza de la micción secundaria a una obstrucción [3].

Micción interrumpida en dos tiempos: dos micciones seguidas sin el espacio de 3-4h entre ellas, aparentemente normales en el resto de sus características [3].

Goteo postmiccional: escape terminal de gotas de orina al final de la micción [3].

Retención urinaria: incapacidad de emitir por la uretra toda la orina contenida en la vejiga. Puede ser aguda (curso con dolor y distensión) o crónica (síntomas más progresivos) [3].

Incontinencia de orina

Es la pérdida involuntaria e incontrolada de orina por la uretra. Puede relacionarse con sensación imperiosa denominándose incontinencia urinaria de urgencia (IUU), si se asocia a esfuerzos es incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) y si combina ambos patrones incontinencia urinaria mixta. Si se manifiesta durante el sueño y se denomina enuresis [3].

Trastornos de la erección

Defecto: disfunción eréctil

Consiste en la inhabilidad para lograr o mantener una erección lo suficiente para lograr un desempeño sexual satisfactorio. Tiene causas vasculares, neurológicas, psicológicas y hormonales. Está asociada a diabetes mellitus, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad, deficiencia de testosterona y al tratamiento contra el cáncer prostático [17].

Exceso: priapismo

Erección prolongada, dolorosa y sin deseo sexual que dura más de 4 h. De causa multifactorial (inyecciones de vasoactivos intracavernosamente, psicotrópicos, drogas recreacionales, abuso de alcohol, e infiltración de cáncer, puede ser isquémico, no isquémico o intermitente. Se debe interrogar en antecedentes del pacientes para descartar la anemia de células falciformes [18].

Trastornos de eyaculación

Prostatorrea: emisión de líquido prostático relacionado a esfuerzos y abstinencia sexual [3].

Eyaculación precoz: expulsión de semen antes de la penetración o muy próxima a la penetración [3].

Aneyaculación: falta de eyaculación durante el coito [3].

Eyaculación retrógrada: eyaculación interna hacia la vejiga [3].

Hemospermia: presencia de sangre en semen [3].

2.5. EXPLORACIÓN FÍSICA

Observación general

La facies con palidez y angustia es indicativa de dolor vegetativo como el del cólico nefrítico. La cara de luna llena es característica del síndrome de Cushing. En piel se debe buscar manchas pigmentadas, adenomas o neurofibromas que hagan pensar en enfermedades sistémicas con afectación renal (facomatosis, Von Recklinghausen, Von Hippel-Lindau, esclerosis tuberosa). También es indicativo de síndrome de Cushing las estrías cutáneas de color vinoso. La piel seca de color cobre está relacionada a la insuficiencia renal [3].

Abdomen, fosa lumbar, flanco

Los neonatos con abdomen en ciruela pasa son fáciles de diagnosticar al observar las anomalías en la pared abdominal (pared delgada, laxa, escaso tejido subcutáneo lo cual provoca arrugas) [3].

Para la palpación de fosa lumbar la técnica a elegir es la bimanual de Guyon: paciente en decúbito supino, piernas semiflexionadas, explorador a la derecha del paciente, con la palma de una mano en la región lumbar con la yema de los dedos sobre el ángulo costo lumbar, empujando la celda renal hacia delante. La otra mano se coloca va sobre la pared abdominal a la altura del

reborde costal deprimiéndola. Se le pide al paciente que inspire profundamente y al principio de la espiración intentará palpar el riñón. De no palpase el riñón, no haber dolor o tumoración alguna, la exploración se considera normal a excepción en lactantes y menores de 3 años donde se considera normal los riñones palpables. Debe hacerse diagnóstico diferencial con apendicitis retrocecal, patologías de vesícula biliar, duodeno y páncreas [3, 19].

Puñopercusión: procedimiento que puede ser usado para diferenciar un dolor de origen renal de otros. Aunque podría considerarse que de forma estricta es necesario golpear con el puño la fosa lumbar directamente, lo más adecuado es palpar simultáneamente los dos puntos costovertebrales de forma bilateral y preguntar si hay diferencia de la sensación de dolor (figura 3). La técnica es negativa en pacientes normales (no hay respuesta dolorosa) [19].



Figura 3. Puñopercusión: se palpan simultáneamente ambos puntos costovertebrales: se han señalado las últimas costillas para que sirvan de referencia. (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Urologa en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Puntos dolorosos renoureterales

Punto costovertebral de Legueu: unión de última costilla y columna vertebral [3].

Punto costo-lumbar: situado en el ángulo formado por la última costilla y el borde externo de la masa muscular sacrolumbar [19].

Punto ureteral superior: intersección del borde externo del recto anterior del abdomen y la línea umbilical en ambos lados [19].

Punto ureteral medio: se ubica en la intersección del borde externo de los músculos rectos anteriores, con la línea bi-iliaca [19].

Punto ureteral inferior: corresponde a la implantación del uréter en la pared de la vejiga, solo puede detectarse por la palpación digital rectal o vaginal [19].

Punto subcostal de Surraco: situado en el cruce del borde externo del dorsal ancho con el 11º espacio intercostal [3].

Punto piélico: situado en el borde externo del recto del abdomen justo por debajo de la última costilla [3].

Punto supraespinoso de Pasteau: por encima y por dentro de la espina ilíaca anterosuperior [3].

Punto inguinal: a nivel del orificio externo del conducto inguinal [3].

Palpación de masa en fosa lumbar o flanco

Si se palpa una masa puede deberse a varios escenarios:

Ptosis renal, ectopia renal, traslación o desplazamiento renal por tumoración situada cranealmente al riñón. En estos casos se palpa un riñón de características normales en cuanto a superficie, consistencia y sensibilidad [3].

Tumoración no dolorosa, móvil junto con los movimientos respiratorios y tiene peloteo lumbar positivo (choque con la mano anterior) son indicativos de quiste renal, tumor maligno localizado, hidronefrosis o riñón multiquistico. Si es bilateral pensaremos en poliquistosis renal [3].

En los tumores renales avanzados o tumores del retroperitoneo la tumoración será fija y no dolorosa [3].

Si existe fiebre, y dolor se ha de pensar en complicaciones infecciosas (pionefrosis, pielonefritis xantogranulomatosa, abscesos) [3].

Una tumoración asociada a shock y anemia nos haría pensar en un síndrome de Wunderlich [3].

Si la tumoración es pulsátil y se localiza en flanco izquierdo podemos pensar en un aneurisma de aorta abdominal [3].

Exploración de la vejiga

La vejiga solo puede ser visible y palpable cuando tiene un contenido de al menos 500cc. La palpación se lleva a cabo con las 2 manos colocadas sobre ambas fosas ilíacas y moviéndose hacia la línea media para intentar palpar los bordes [3, 19].

Globo vesical: tumoración suprapúbica bien delimitada en su borde superior, dolorosa si la retención es aguda, indolora si es crónica y que da un timbre mate a la percusión que contrasta con el timpanismo adyacente. El diagnóstico diferencial se debe hacer con colecciones en el espacio de Retzius por extravasación por roturas o hematomas por traumatismos [3, 19].

Etiología del dolor de origen vesical

Se debe a la distensión de la vejiga urinaria inflamada como en la cistitis o debido a alguna dificultad en el cuello vesical como en la hipertrofia prostática en cuyo caso el dolor es al comienzo de la micción. Si el dolor es al final de la micción puede deberse a la cistitis o tumores vesicales. El dolor suele localizarse sobre el área de la vejiga urinaria, en la región hipogástrica o en la profundidad de la pelvis, irradiándose con frecuencia a glánde en el hombre y en el meato uretral en la mujer [1].

Exploración del pene

Es el primer órgano que se explora de los genitales masculinos, retrayendo hacia atrás la piel del prepucio y estudiar la vena dorsal que debe ser aparente a la inspección, la mucosa del glánde y el meato uretral y a su vez diagnosticar fimosis si la retracción del prepucio no es posible. Con respecto al meato uretral debemos documentar su localización, diámetro y explorar la mucosa de la fosa navicular, separando sus bordes con el pulgar y el índice [3, 20].

Se pueden encontrar las siguientes alteraciones:

1) Lesiones papulosas: sólidas, sobreelevadas de la mucosa de menos de 1 cm de diámetro. Aquí las más frecuentes que pueden observarse [3]:

Pápulas perladas del pene: aparecen como pequeñas vellosidades en el borde coronal del glánde y que no tienen ningún significado patológico.

Glándulas sebáceas ectópicas: presentes en el surco balanoprepucial en forma de pápulas blancas agrupadas, sin significado patológico.

Liquen plano: pápulas pequeñas, planas, poligonales y de color violeta.

Liquen escleroatrófico: pápulas blancas, poco elevadas, con tapones córneos en su superficie con un halo eritematoso alrededor.

2) Lesiones ulceradas: se debe constatar en la historia si son únicas o múltiples, dolorosas o indoloras si asocia o no adenopatías regionales y caracterizar las mismas [3].

3) Lesiones exofíticas papilomatosas: lo más común son los condilomas acuminados, localizados en prepucio, glande, fosa navicular o piel del pene [3].

4) Lesiones eritematosas: común en balanopostitis candidiásica, inflamación de la mucosa con lesiones puntiformes pequeñas de borde descamativo y blanquecino, la eritroplasia de Queyrat que consiste en un área delimitada rojo brillante y textura aterciopelada o la enfermedad de Bowen que se observa con lesiones múltiples, rojas, bien delimitadas y aterciopeladas [3].

5) Lesiones vesiculares: en relación con el comienzo de un herpes genital [3].

6) Melanomas [3].

Exploración del escroto

Se debe inspeccionar la piel la cual al igual que el pene está más pigmentado que el resto de la piel. Se debe describir tamaño, color, presencia de componente inflamatorio, crepitaciones, dermatitis, tumoraciones cutáneas, adherencia. Para palpar los testículos se los debe coger suavemente entre pulgar y los dedos índice y medio y a su vez valorando tamaño, consistencia y movilidad. Normalmente son firmes y móviles. A continuación, se debe explorar el epidídimo cogiéndolo entre el pulgar y el índice. Normalmente es blando, sin nódulos, con la cabeza de mayor calibre que la cola situado posterior al testículo [3, 20].

Luego, palpando el cordón espermático, conducto deferente y plexo venoso para detectar la presencia de nódulos o tumoraciones. Se finaliza descartando la presencia de varicocele [3].

Escroto agudo

Alteración en escroto y su contenido que aparece de forma aguda [3]. En la edad pediátrica e incluso hasta la adolescencia suele deberse a torsión testicular [21]. El cuadro inicia con dolor brusco en el testículo relacionado a un traumatismo previo. El testículo está ascendido en relación con el contralateral y aumentado de tamaño. El epidídimo pasa a ser anterior con respecto al testículo o con la cabeza en el polo inferior. Se puede palpar una tumoración supratesticular en el cordón espermático de consistencia tensa, límites

claros y dolorosa cuando la torsión es extravaginal. El signo de Prehn consiste en la ausencia de alivio al elevar el escroto y el testículo con la mano [3].

El escroto agudo en el adulto lo primero que se debe descartar son los procesos infecciosos. El escroto se encuentra aumentado de volumen con la piel inflamada, adherida al testículo. También están aumentados de tamaño el epidídimo y el cordón espermático el cual además está rígido y doloroso [3].

La gangrena de Fournier, más frecuente en los hombres que en las mujeres con una relación de 10:1, se caracteriza por una fascitis necrotizante rápidamente progresiva del área perianal y genitourinaria, asociada a diversos factores de riesgo. Tiene una incidencia de 1,6/100 000. Se ha relacionado con enfermedades como diabetes mellitus, obesidad, déficit neurológico, alcoholismo crónico, neoplasias malignas, consumo crónico de corticoesteroides, desnutrición, infección por el VIH, enfermedad vascular periférica e hipertensión arterial esencial [22].

Los síntomas iniciales son dolor perianal o perineal, que no se correlaciona con la proporción de lo hallado al examen físico, acompañado de inflamación, eritema, edema o prurito en el área afectada. En un inicio se puede observar una mancha negra, llamada signo de Brodie. Posteriormente, la inflamación necrótica se propaga rápidamente, extendiéndose a lo largo de los planos fasciales [22].

Patología crónica del escroto

Entre las más frecuentes se encuentran el hidrocele, el varicocele, los quistes de epidídimo o de cordón espermático. Se pueden encontrar fístulas, en cuyo caso se observaría un orificio fistuloso. En el caso de hidrocele es clásica la transluminación positiva. Tanto en hidroceles como en los quistes, la prueba complementaria diagnóstica fundamental es la ecografía (figura 4), que permitirá hacer diagnóstico diferencias con masas sólidas (hernias inguino-escrotales, tumoraciones, varicoceles, entre otros procesos. (figura 5). Si el nódulo se ubica hacia la cola del epidídimo y es doloroso, se sospecha de un proceso granulomatoso. Se trata de un tumor testicular cuando se palpa un nódulo duro que resalta sobre la superficie lisa del testículo, en ausencia de otros datos [3].

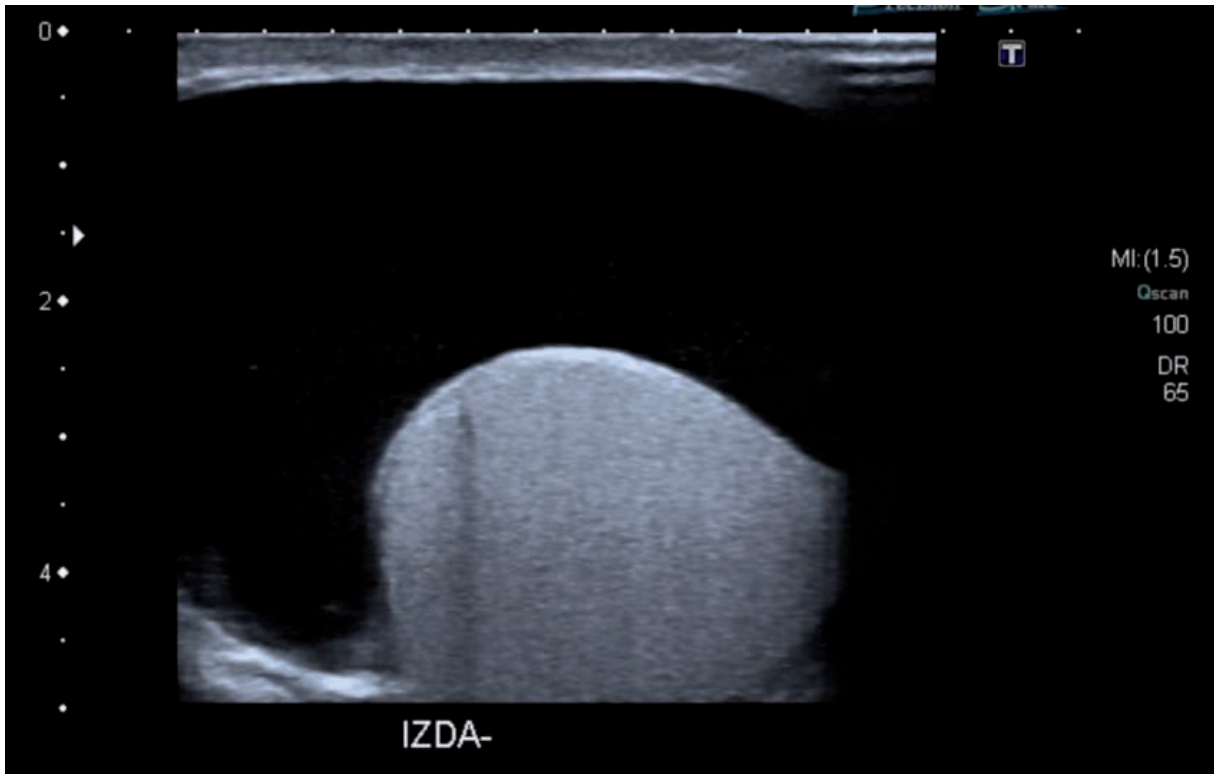


Figura 4. Ecografía escrotal de hidrocele izquierdo en varón de 30 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

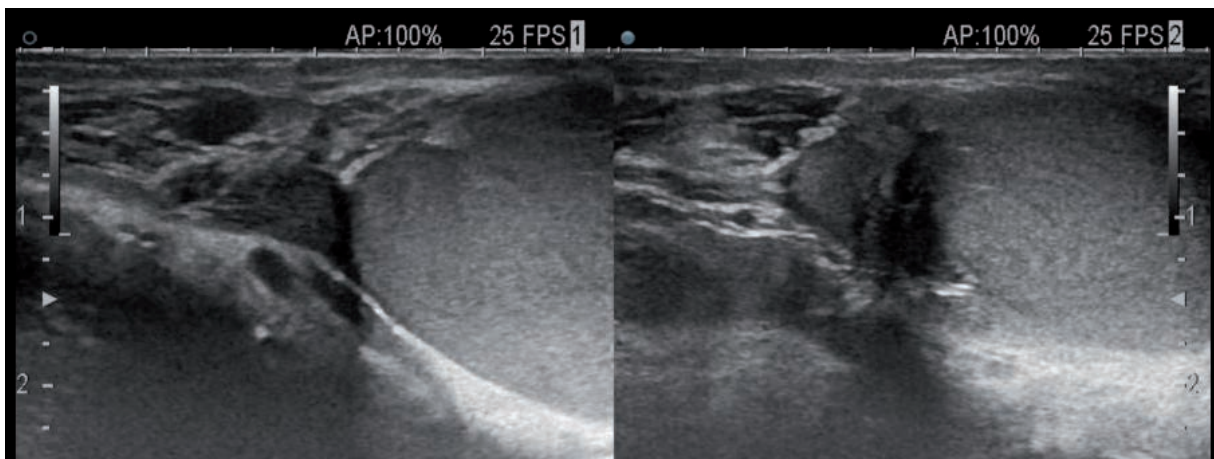


Figura 5. Ecografía escrotal en Valsalva: se observan las venas del plexo pampiniforme izquierdo dilatadas: varicocele izquierdo en varón de 18 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

En el hidrocele, observaremos una tumoración escrotal de tamaño variable, no dolorosa donde no se consigue palpar el testículo ni el

deferente con transiluminación positiva mientras que el quiste epididimario es una tumoración no dolorosa en el polo superior del testículo [3].

Exploración de la próstata

Tacto rectal

El paciente se debe colocar en posición de plegaria mahometana o en decúbito supino con los miembros inferiores flexionados sobre el abdomen. Con la mano enguantada se introduce el dedo índice lubricado en el recto de forma suave con el cual habrá de determinarse: límites de la glándula, características de la superficie, consistencia, tamaño, movilidad, síntomas [3].

Límites: normalmente está bien delimitada en los bordes externos por dos surcos laterales discretos, presenta un surco medio longitudinal. En la hiperplasia prostática benigna (HPB) los surcos laterales son más nítidos y el surco medio desaparece a consecuencia del crecimiento de la glándula. En el cáncer de próstata los bordes son difusos y la glándula está mal limitada [3].

Superficie: lo normal es que sea lisa, algo convexa. También lo es en situaciones de prostatitis o HPB más si la superficie es nodular o multinodular sospecharemos de cáncer de próstata [3].

Consistencia: si es normal será blanda y firme, similar a la consistencia de la eminencia tenar con aposición del pulgar. En la prostatitis es blanda, poco firme y sin tono (similar a la de los labios abiertos). En la HPB es elástica como la de la punta de la nariz. En el cáncer se palpa dura similar al tacto de los arcos supraciliares [3].

Tamaño: la normal no sobrepasa los 4,5cm. El aumento de volumen puede clasificarse en grados: I donde está discretamente aumentada la convexidad de los lóbulos con surco medio mantenido con volumen estimado de 30 gramos; II: próstata aumentada de tamaño convexidad, y surcos laterales definidos, surco medio mantenido con peso estimado de entre 30 y 50 gramos; III: glándula grande, cara posterior totalmente convexa sin surco medio y surcos laterales profundos entre 50 y 80 gramos; IV: próstata muy grande, muy prominente en ampolla rectal, sin surco medio y surcos laterales profundos con un peso estimado de más de 80 gramos [3].

Movilidad: para estudiar la movilidad se desplaza la glándula con la punta del índice en sentido craneocaudal y anteroposterior. La normal, infecciosa e hiperplásica son móviles, mientras que en el cáncer infiltrante es lo contrario [3].

Síntomas: sólo es dolorosa en los procesos infecciosos e inflamatorios [3].

2.6. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS MÁS FRECUENTES EN UROLOGÍA

Laboratorio

PSA

El antígeno prostático específico (PSA por sus siglas en inglés), su determinación en suero se utiliza para detectar el cáncer de próstata en una etapa temprana e intervenible. Aproximadamente dos tercios de los hombres con un nivel elevado de PSA pueden esperar un resultado positivo falso, lo que significa que no serán diagnosticados con cáncer de próstata. El 15% de los hombres con un nivel de PSA <4 ng/ml tienen cáncer de próstata de cualquier grado (falso negativo) [23].

El punto de corte en las cifras de PSA total es de 4 ng/ml en la población normal, y de 3 ng/ml en personas con antecedentes familiares de cáncer prostático. Para la detección precoz del cáncer prostático en la población normal se solicita el PSA a partir de los 50 años y a partir de los 40 en personas con antecedentes familiares de cáncer de próstata. La densidad del PSA (PSAD) es el resultado de dividir la cifra de PSA en sangre por el peso de la próstata expresado en gramos lo cual aumenta la especificidad del PSA. Pacientes con PSAD > 0,15, tienen más posibilidades de cáncer de próstata y con PSAD < 0,15 menos posibilidades de cáncer de próstata [3].

Aunque el PSA es uno de los más valiosos marcadores de cáncer, está lejos de ser perfecto. Esta prueba puede conducir a biopsias innecesarias y sobrediagnóstico y sobretratamiento de próstata clínicamente insignificante cáncer [23, 24].

Marcadores tumorales testiculares

LDH, alfa-fetoproteína y β -hCG, proteínas producidas por las células del tumor y que son utilizadas en el diagnóstico y/o el seguimiento de la enfermedad. La β -HCG puede estar elevada en cualquier tipo de tumor de testículo (> 2UI/L), mientras que la alfa-fetoproteína (>10 ug/L) solo aumenta en los tumores no seminomatosos. La LDH se eleva (>480UI/L) en algunos pacientes con tumores de testículo, y deberá vigilarse su evolución durante el tratamiento. Estos marcadores tumorales no aumentan en todos los pacientes con cáncer de testículo; ni tampoco cualquier elevación de estas proteínas se corresponde inequívocamente con el hecho de tener un tumor germinal [3].

Diagnóstico microbiológico de las ITUS

Piuria: es el aumento de leucocitos en orina más de 30 leucocitos/mmc (3 leucocitos por campo). Es indicio de inflamación del tracto urinario, lo cual no siempre corresponde a una ITU. Por lo general cuando se debe a una ITU, la piuria es de más de 100 leucocitos/mmc, es decir, más de 10 leucocitos por campo [3].

Urocultivo: en esta técnica se cuantifica el número de bacterias presentes, expresado en unidades formadoras de colonias (UFC). La presencia de bacteriuria es a partir de las 100 000 UFC/ml, si bien el diagnóstico de ITU dependerá de cada caso. Si el resulta está en el rango entre las 10 000 y 100 000 UFC, se repetirá el estudio [3].

Técnicas de imagen

Radiografía

Debe abarcar desde los últimos arcos costales hasta el borde inferior de la sínfisis del pubis. Se observará el contorno del músculo psoas, hígado, riñones y vejiga. Además, se podrán identificar

masas, desplazamientos o calcificaciones dentro del tracto urinario (litiasis) o fuera de este (neoplasias, quistes, lesiones tuberculosas, hemangiomas o aneurismas calcificados). Está indicada en el diagnóstico de los cólicos nefríticos, para evaluar anomalías espinales o de pelvis ósea y como estudio preoperatorio [3].

Urografía intravenosa (UIV)

Utilizando medios de contraste junto con placas radiográficas en serie permite observar la vía urinaria, distinguiendo el límite del parénquima renal, sistema pielocalicial, uréteres y vejiga (Figura 6). Indicada en urolitiasis y cólico nefrítico para determinar la localización, grado de obstrucción y patologías o hallazgos asociados. En la hematuria muestra los defectos de repleción que pueden ser por litiasis o tumoraciones; cuando se trata de un traumatismo, se utiliza para descartar lesiones de continuidad en el tracto y con las malformaciones permite localizarlas con respecto al aparato urinario [3].



Figura 6. Urografía endovenosa en mujer de 37 años con litiasis milimétrica en uréter terminal derecho. Riñón izquierdo de menor tamaño que el derecho (pielonefritis izquierda de repetición en la infancia) (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Ecografía

Renal: debido a su accesibilidad y bajo costo está indicada en múltiples patologías y condiciones del aparato urinario como estudio inicial. Algunos ejemplos son las anomalías congénitas, uropatía obstructiva, procesos inflamatorios, traumatismos y trasplantes renales, insuficiencia renal, hematuria, quistes y en sospecha de masa renal [3, 25].

Vesical: se le indicará al paciente que beba al menos 1 litro de agua en la 3h previas al estudio sin orinar dado que la ecografía debe realizarse con el órgano lleno. Ecográficamente se ve como un saco de líquido anecoico. Se puede determinar volumen residual post miccional cuando se sospeche de trastornos de vaciamiento y debemos sospechar de tumor vesical, HPB o cistitis al observar un engrosamiento circunscrito de la pared. Los divertículos son estructuras anecoicas llenas de líquido con cuello identificable, mientras que la litiasis se ven ecogénicas y móviles [3].

Prostática: la próstata es ecográficamente visible vía transabdominal o transvesical cuando se encuentra agrandada, de lo contrario se debe realizar el estudio vía transrectal. La HPB puede presentarse con nódulos (hipoecogénicos) o agrandamiento difuso en la zona de transición (agrandamiento de la glándula interna que es hipoecogénica respecto a la zona periférica). También se pueden visualizar calcificaciones [3].

Escrotal: indicada en el escroto agudo, traumatismo escrotal, masas escrotales y búsqueda de tumor primario en pacientes con metástasis. Con el paciente en decúbito supino, se observará epidídimo, isoecogénico con respecto al testículo el cual es homogéneo [3].

El hidrocele se observa como colecciones anecogénicas que rodean el testículo a excepción de su porción posterior (donde el testículo

se une directamente a la pared del escroto). El espermatocelo y quistes epididimarios se visualizan como masas anecogénicas bien delimitadas. El varicocele se observa como estructuras anecogénicas serpiginosas de más de 2 mm de diámetro, adyacentes al polo superior del testículo y es de mejor diagnóstico con ecografía Doppler [3].

Tomografía computarizada (TC)

Indicada en: caracterización de masas renales, estadificación, búsqueda de tumor primario, infección renal aguda o crónica, traumatismos renales, malformaciones congénitas, distinción de cálculos radiolucientes y carcinoma de células transicionales, enfermedad vascular renal, obstrucciones ureterales [3].

Lo ideal es que se realice el estudio con y sin contraste ya que los cálculos pueden no verse con el contraste y el estudio de masas es mejor con éste. Ante una alergia al contraste (yodo) o insuficiencia renal sólo se realizará el estudio sin contraste. En pacientes que toman metformina, el medicamento deberá suspenderse 48 horas antes y después de la prueba [3].

Resonancia magnética (RM)

La urografía por RM es en la actualidad una exploración que se emplea de forma alternativa a la UIV y a la TC, especialmente en aquellos pacientes con antecedentes de alergia al contraste yodado (Figura 7), insuficiencia renal o que no pueden ser expuestos a radiaciones ionizantes, y además ofrece una mayor capacidad diagnóstica en la patología de aparato urinario, permitiendo un estudio completo, morfológico y funcional, pero también, vascular de los órganos circundantes [26] así como en el estudio de las neoplasias en vejiga, uretra, próstata y testículos junto con su estadificación y grado de infiltración [3, 27-29].

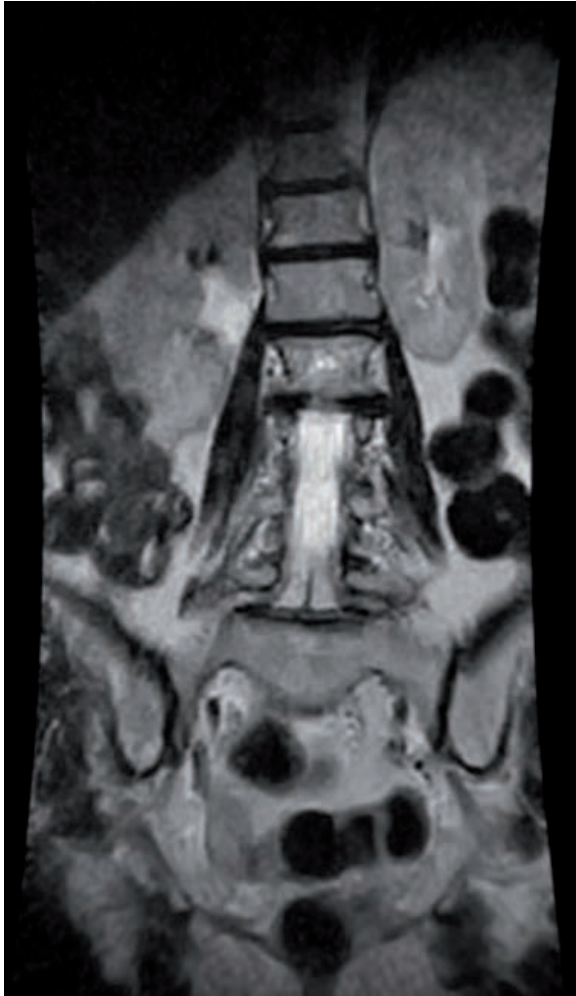


Figura 7. Resonancia magnética nuclear de abdomen: riñón izquierdo hipoplásico (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Radionúclidos

Gammagrafía ósea: utilizada para la detección de metástasis óseas por cáncer de próstata o vesical, estadificación clínica de los tumores, seguimiento, diagnóstico de recidivas tumorales, valorar respuesta al tratamiento, planificar áreas de radioterapia, elección de biopsias óseas, detección de zona de riesgo de fracturas patológicas [3, 30].

Gammagrafía renal: para el estudio y localización de lesiones renales ocupantes de espacio, malformaciones, pielonefritis, estenosis ureteropélica en niños y para determinar el porcentaje de función renal [3, 31].

Tomografía por emisión de positrones

Similar a la gammagrafía pero que utiliza emisión de positrones en lugar de rayos gamma. Se utiliza en urología para la valoración de masas residuales en el cáncer de testículo después del tratamiento quimioterápico [3] y para detectar enfermedad en un alto porcentaje de pacientes con recidiva bioquímica en cáncer de próstata, así como proporcionar información sobre la localización anatómica de la misma [32].

Técnicas endoscópicas

Cistoscopia: A pesar de la alta resolución de la tecnologías como la tomografía computarizada y la resonancia magnética, la cistoscopia sigue siendo el método estándar de oro para detectar el cáncer de vejiga dado que permite observar directamente el revestimiento de la vejiga. La cistoscopia se realiza convencionalmente con visualización de luz blanca pero recientemente se ha estudiado la utilidad de la visualización con luz azul e imágenes de banda estrecha [33].

Uretrocistoscopia: visualización directa de la uretra, próstata y vejiga para diagnóstico de enfermedades del tracto urinario inferior. Durante la técnica se ha de realizar inspección de la uretra desde el meato hasta el cuello vesical para descartar estenosis. Además, se identificará la próstata y en ella se especificará tamaño, crecimiento endovesical, crecimiento bilobulado o trilobulado. Dentro de la vejiga se hará la visualización de forma sistemática y ordenada para asegurar una completa visualización y poder identificar lesiones, la capacidad y coloración de la mucosa y la identificación de los meatos [3].

Ureterorenoscopia: en este abordaje se explora el uréter y pelvis renal introduciendo por la uretra el endoscopio, rígido para las porciones del tracto urinario inferior, flexible para las del superior, y ascendiéndolo por la luz del uréter. Tiene como ventaja la menor morbilidad y el mantenimiento de un sistema cerrado. Las desventajas vienen dadas por la instrumentación más pequeña lo cual implica un campo visual más limitado y en el caso de los endoscopios rígidos, la movilidad limitada [3, 34].

Indicaciones de la vía transuretral: gracias a los avances en la instrumentación hoy día la ureterorenoscopia flexible es utilizada en el diagnóstico y resección de tumores vesicales con empleo de

láser o energía por electrocauterización (figura 8), resección de próstata y más recientemente incluso se está utilizando esta técnica como abordaje de primera línea en el tratamiento de pacientes con litiasis renal o de uréter proximal, demostrando

una efectividad incluso mayor que la de la litotricia extracorporal por ondas de choque (83 vs 48%), menor morbilidad y mayor aceptación y disposición a repetir tratamiento en los pacientes [3, 34-36].

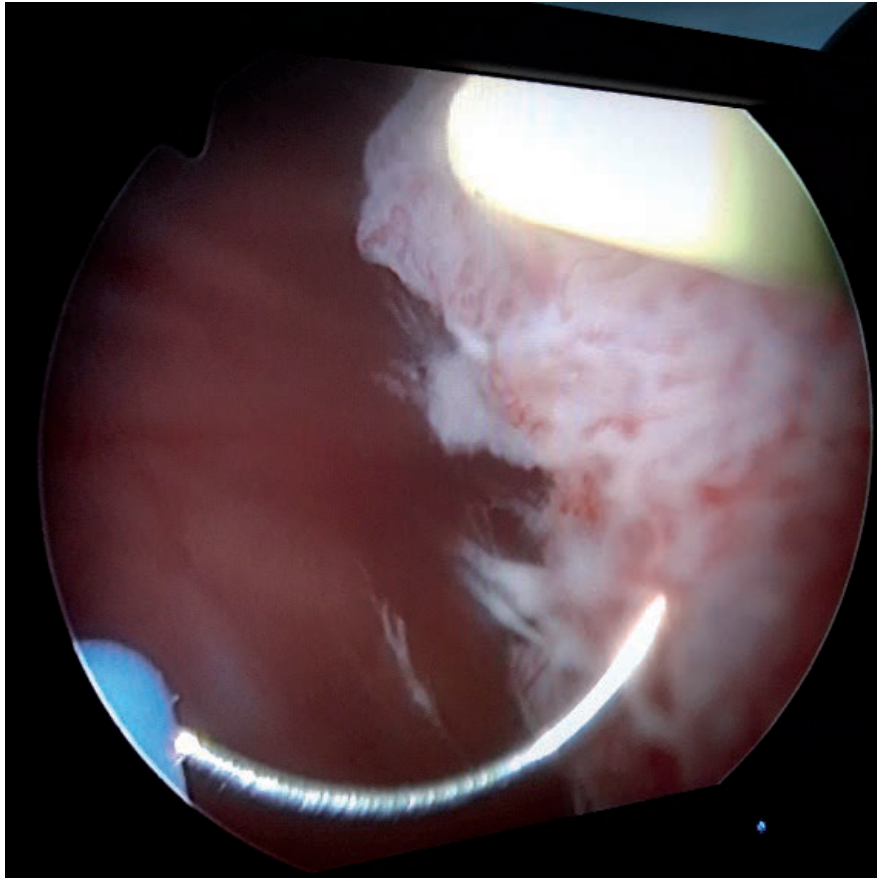


Figura 8. Resección transuretral de tumor en la cara lateral izquierda de la vejiga (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

ANEXO ABREVIATURAS

B-hCG: gonadotropina coriónica humana beta.
CRU: crisis renoureteral
HTA: hipertensión arterial
ITU: infección del tracto urinario
IUE: incontinencia urinaria de esfuerzo
IUU: incontinencia urinaria de urgencia
LDH: lactato deshidrogenasa
PSA: antígeno prostático específico
PSAD: densidad de PSA
RAO: retención aguda de orina
RM: resonancia magnética

TC: tomografía computarizada
UIV: urografía intravenosa
VIH: virus de inmunodeficiencia humana

BIBLIOGRAFÍA

1. A, S., *Generalidades*, in *Semiología Médica y Técnica Exploratoria*. 8.^a ed, S. A, Editor. 2001, Masson: España. p. 1-62.
2. A, A., *Organs talk and history taking in medicine*. 1^a ed. 2017: Lambert Academic Publishing.
3. Rey J, B.J., Ojea A, *Historia clínica: anamnesis y exploración física*, in *Libro del Residente de Urología*,

- R.J. Fernández J, Franco A, Gausa L, Robles J, Sánchez M, et al, Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 26-103.
4. R, F., *Historia clínica orientada al problema*, in *Semiología Médica Fisiopatología, Semiología y Propedéutica Enseñanza basada en el paciente. 1.ª ed*, Á.M. Argente H, Editor. 2006, Panamericana: Buenos Aires. p. 52-56.
 5. Lynch H, K.O., Leslie S, Rendell M, Shaw T, Snyder C, et al, *Screening for familial and hereditary prostate cancer*. Int J Cancer, 2016. **138**(1): p. 2579-91.
 6. Ghuman A, K.N., Karimuddin A, Brown C, Raval M, Phang T, *Urinary retention in early urinary catheter removal after colorectal surgery*. Am J Surg, 2018. **215**(5): p. 949-52.
 7. Helmen ZM, H.M., Helm JH, Nielsen A, Kindel T, Higgins R, et al, *Predictors of Postoperative Urinary Tract Infection After Bariatric Surgery*. Obes. Surg, 2018. **28**(7): p. 1950-4.
 8. Sheka A, T.S., Kennedy G, *Urinary tract infection after surgery for colorectal malignancy: risk factors and complications*. Am J Surg, 2016. **211**(1): p. 31-9.
 9. Del Río Mayor C, S.E., *Una hematuria en atención primaria*. Med Integr, 2002. **40**(7): p. 298-304.
 10. Timm F, O.A., *Purple urine bag syndrome: case report*. Einstein (São Paulo), 2020. **18**.
 11. Lorca J, L.I., Santiago M, Burgos F, *Síndrome de dolor lumbar agudo no traumático de origen renal: cólico renoureteral*. Medicine, 2019. **12**(87): p. 5109-16.
 12. García G, M.G., Arlandis S, Bonillo M, Jiménez J, *Causas, características y evolución a medio plazo de la retención aguda de orina en las mujeres remitidas a una Unidad de Urodinámica*. Actas Urol Esp, 2011. **35**(7).
 13. García L, L.P., Ruiz J, *Retención aguda de orina por sinequia vulvar completa*. Formación Médica Continuada en Atención Primaria, 2016. **23**(1): p. 63.
 14. Hartman RP, K.A., *Urologic tumor imaging*. Eur. J. Radiol, 2018. **105**: p. 239.
 15. Mahamat M, D.A., Kassogué A, Eyongeta D, Valentin V, Allah-Syengar N, et al, *Renal Colic: Epidemiological, Clinical Etiological and Therapeutic Aspects at the Urology Department of the National Reference General Hospital of N'Djamena (Chad)*. Open J. Urol, 2020. **10**(2): p. 25.
 16. Esquena S, M.F., Sánchez F, Rousaud F, Marchant F, Villavicencia H., *Cólico renal: Revisión de la literatura y evidencia científica*. Actas Urol Esp, 2006. **30**(3): p. 268-80.
 17. Rew K, H.J., *Erectile Dysfunction*. Am Fam Physician, 2016. **94**(10): p. 820-7.
 18. Muneer A, R.D., *Guideline of guidelines: priapism*. BJU Int, 2017. **119**(2): p. 204-8.
 19. Wuani H, M.-M.R., Oletta J., *Semiología Médica. 2.ª ed*. 2001, Venezuela: Mcgraw-Hill/Interamericana.
 20. Seidel H, B.J., Dains J, Benedict G, *Genitales masculinos*, in *Manual Mosby de Exploración Física. 5.ª ed*, B.J. Seidel H, Dains J, Benedict G, Editor. 2003, Elsevier: España. p. 648-672.
 21. Radmayr C, B.G., Dogan H, Nijman J, Silay M, Stein R, et al, *EAU Guidelines on Paediatric Urology*, in *EAU Guidelines*. 2020, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
 22. Vargas R, M.A., Zeledón A, *Fournier's gangrene: generalities*. Revista Médica Sinergia, 2019. **4**(6): p. 100-7.
 23. Ilic D, D.M., Jung JH, Hwang EC, Zhou Q, Cleves A, et al, *Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2018. **362**: p. 3519.
 24. Nogueira L, C.R., Eastham J, *Prostatic Specific Antigen for Prostate Cancer Detection*. Int Braz J Urol, 2009. **35**(5): p. 521-31.
 25. S, R., *Cystic and Mainly Malformative Diseases of the Kidney in Managing Segmental Renal Diseases*, R. S, Editor. 2018, Springer, Cham. p. 25-35.
 26. Ramos M, E.J., Navalón P, Ordoño F, Fabuel M, Zaragoza J, *Uso de la urografía por resonancia magnética en el estudio del aparato urinario frente a la urografía convencional*. Actas Urol Esp, 2007. **31**(3): p. 253-61.
 27. R, L., *Aportes actuales de la resonancia magnética para el manejo del cáncer de próstata*. Rev. Med. Clin Las Condes, 2018. **29**(2): p. 136-41.
 28. Calvo C, T.P., Álvarez M, Henríquez H, Besa C, San Francisco I, et al, *Utilidad de la resonancia magnética multiparamétrica en la detección de cáncer prostático*. Rev. chil. urol, 2019. **84**(1): p. 8-12.
 29. Maestro M, R.J., Olarte J, Carrión D, Guzman C, Ballesteros C, et al, *La resonancia magnética como herramienta para el diagnóstico del cáncer de próstata: nuevas evidencias y posicionamiento de la ESUT (EAU Section of Uro-Technology)*. Acta Urol Esp, 2020. **44**(3): p. 148-55.
 30. González H, R.E., Bárcena J, *Metástasis ósea como manifestación inicial de carcinoma de células renales. Reporte de un caso*. Rev Mex Urol, 2018. **78**(5): p. 397-401.
 31. Ruiz A, S.E., Celis A, Valenzuela M, González M, Belmonte M, *Ecografía Doppler renal con medición de índices de resistencia vs. gammagrafía renal con 99mTc-DTPA para el diagnóstico de estenosis ureteropielica en niños*. Actas Urol. Esp, 2019. **43**(8): p. 419-24.

32. Puche I, T.E., Vázquez F, Llamas J, Cózar J, Rodríguez A, *Papel de la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada con 18F-fluorocolina en la recidiva bioquímica tras tratamiento con intención curativa del cáncer de próstata*. Actas Urol. Esp, 2017. **47**(7): p. 437-44.
33. Zang Z, W.Q., Chiong E, *Blue-light cystoscopy and narrow-band imaging in bladder cancer management*. Formos J Surg 2019. **52**: p. 155-60.
34. Álvarez D, I.J., Patiño G, Chavarriaga J, Díaz D, *Ureterorenoscopia flexible: estado del arte y guía práctica de consejos y trucos*. Urología Colombiana, 2016. **25**(3): p. 239-49.
35. Luo S, Z.Y., Liu X, Liu X, Tang Y, Tang H, et al., *Flexible ureterorenoscopy vs extracorporeal shock wave lithotripsy for inferior calyceal calculi of 10 - 20 mm*. China Journal of Endoscopy, 2018. **24**(5): p. 37-41.
36. Beltrán V, V.C., Soto M, Bachiller J, *La ureteroscopia como método de diagnóstico y tratamiento en los procesos ureterales: nuestra experiencia*. Actas Urol Esp, 2000. **24**(6): p. 458-62.

CAPÍTULO 03

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL APARATO URINARIO SUPERIOR

Dra. D^a BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ
Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca
Profesor Asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad de La Laguna
Facultativo Especialista de Área del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

Dr. D. GERARDO ALFONSO MÁRQUEZ SÁNCHEZ
Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca

1. INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas de las vías urinarias superiores pueden ir desde ausencia completa hasta localización, orientación y forma anómala del órgano o del sistema colector y su irrigación [1] secundarias a un proceso anormal en el desarrollo embrionario. Representan el 15-20% de las anomalías en el período prenatal [2]. Hasta un 10% de los seres humanos nacen con alguna anomalía congénita del aparato urinario según estudios de necropsias realizadas a la población general [3].

Estos datos toman especial relevancia en el período neonatal e infantil donde las malformaciones del aparato genitourinario constituyen hasta una tercera parte de todas las anomalías congénitas que llegan a las consultas de pediatría, cirugía o urología pediátrica. Además, son responsables del 30-50% de los casos de enfermedad renal terminal [4].

El conocimiento de estas alteraciones y sus posibles graves repercusiones para el individuo alertarán al médico para actuar de manera rápida y efectiva sobre pacientes pediátricos o adultos jóvenes para mejorar o preservar la salud para el resto de los años de vida.

2. EMBRIOLOGÍA

El período de embrión laminar ocurre durante la 2^a y 3^a semana de gestación. En este momento la masa celular interna se aplanan y recibe el nombre de endodermo y sobre éste, el ectodermo. A las células que migrarán entre ambos se les conoce por el nombre de mesodermo. En el polo caudal del embrión se situará la membrana cloacal, resultado de la fusión entre el extremo caudal del endodermo y el ectodermo yuxtapuesto [5].

Del mesodermo emergen dos elevaciones longitudinales, una a cada lado de la aorta que reciben el nombre de rebordes urogenitales. Este se divide en dos porciones, el reborde gonadal que dará lugar al aparato genital y el cordón nefrógeno que dará lugar a los riñones permanentes, uréter, pelvis renal, cálices y túbulos colectores [5].

A partir de este momento podemos hablar ya de las tres estructuras concretas que darán lugar al aparato urinario definitivo: Pronefros, mesonefros y metanefros [6].

El pronefros aparece en la región cervical del embrión al final de la 3^a semana de desarrollo embrionario. Es un esbozo inicial con túbulos no funcionantes que desaparecen (involucionan) en poco tiempo [6]. No se conoce función alguna en

el ser humano y son remanentes evolutivos de los riñones de algunos anfibios [5].

El mesonefros aparece en la 4ª semana del desarrollo embrionario y sustituye a un pronefros en regresión. Tiene función excretora hasta la 8ª semana con túbulos excretores que se alargan alrededor de los glomérulos, envolviéndolos y formando, ambas estructuras, la cápsula de Bowman y el corpúsculo renal [5].

El metanefros aparece hacia la 5ª semana de desarrollo embrionario como un par de estructuras llamadas brotes ureterales las cuales entran en contacto con el blastema condensado del mesénquima metanéfrico con un efecto inductor recíproco. La nefrona formada por el glomérulo, túbulo proximal, asa de Henle y el túbulo distal derivan del mesénquima metanéfrico, mientras que el sistema colector (conductos colectores, cálices, pelvis y uréter) se forma a partir del brote ureteral [6].

El brote ureteral se ramifica de forma dicotómica lo cual determina los patrones pielocaliciales y sus lóbulos renales correspondientes. Dicha ramificación se completa a las 20-22 semanas [6].

Durante la 4ta semana el tubo neural y la cola del embrión crecen en sentido dorsal y caudal y se proyectan sobre la membrana cloacal. La membrana cloacal gira hacia la cara ventral y la porción terminal del saco vitelino revestida de endodermo se dilata y forma la cloaca. El tabique o septo urorectal divide la cloaca en una parte anterior o seno urogenital y otra posterior o conducto anorrectal. Del mismo modo, da lugar al definitivo rafe medio del periné o cuerpo perineal [5].

En el seno urogenital distinguimos tres porciones. La parte superior dará lugar a la vejiga. Un conducto estrecho que corresponde a la porción pelviana del seno urogenital en el varón dará lugar a la porción prostática y membranosa de la uretra y el vestíbulo de la vagina en mujeres. Por último, la porción fállica del seno urogenital da lugar a algunas estructuras peneanas [6].

Al crecer a partir del seno urogenital la vejiga incorpora a su pared los conductos mesonéfricos y a las brotes ureterales que, se abren, convergiendo desde distintos puntos a esta. Esta fusión y apertura acaba dando lugar a la formación del trigono vesical. Esta entrada de los uréteres a la vejiga se desplaza en sentido craneal durante el

ascenso de los riñones. En este momento también penetran en la uretra prostática los conductos mesonéfricos dando lugar a los conductos eyaculadores [5].

En caso de la uretra, su formación tiene lugar a partir de tejidos endodérmicos. No obstante, la parte de tejido conectivo y muscular tienen su origen en el mesodermo esplácnico. Al final del tercer mes el epitelio uretral se evagina en el mesénquima. En el varón da lugar a la próstata y en la mujer a las glándulas uretrales y parauretrales [5].

Resumiendo:

a) El conducto mesonéfrico de Wolff da lugar, en ambos sexos al brote ureteral, pelvis renal, cálices, túbulos colectores y nefrona, trigono vesical y uretra proximal. En la mujer sufre atrofia y su persistencia parcial puede provocar patología ginecológica como quistes vaginales de Gartner (también conocidos como quistes paramétricos). En el varón no se produce esta atrofia por lo que da lugar a deferente y epidídimo, túbulos efectores del teste, vesículas seminales y conductos eyaculadores, estructuras que, obviamente, no se forman en la mujer por la atrofia final del conducto de Wolff antes descrita [6].

b) El conducto de Müller es propio de las mujeres. En el varón sufre atrofia determinando el cambio de sexo de embrión ya que en un momento inicial todos los embriones son de sexo femenino. El conducto de Müller desarrollado da lugar a la parte superior de la vagina y las trompas de Falopio [7].

3. RIÑÓN

3.1. NÚMERO

Agnesia

Se define como la ausencia completa de tejido renal que se origina por una disrupción en el desarrollo metanéfrico temprano [4]. Se acompaña habitualmente de ausencia del uréter (60% de los casos) por lo que no existe el hemitrigono correspondiente a nivel vesical [8]. Tampoco existen vasos renales y el riñón contralateral está hipertrofiado [1]. Es frecuente la asociación a anomalías genitales afectando al deferente y a las vesículas seminales en el varón y al ovario,

trompa, ligamento redondo y útero en el caso de la hembra. La vejiga urinaria puede estar ausente o severamente hipoplásica (en la agenesia bilateral) como consecuencia de la ausencia de flujo urinario [4].

La malformación puede presentarse de forma unilateral o bilateral.

Las causas pueden ser varias:

- Falta de desarrollo del brote ureteral (explica las anomalías asociadas del aparato genital del varón (deferente y vesículas seminales) [1]
- Ausencia del blastema metanéfrico [1]
- Las dos circunstancias anteriores asociadas [1]
- Ausencia de riego sanguíneo [1]
- Mutaciones de genes implicados en el desarrollo renal (Ret o GDNF) [2]
- Agentes teratogénicos como el ácido retinoico y la cocaína [2]

En las formas bilaterales (síndrome de Potter II), aparece en 1/4 800 nacidos. Predomina en los varones y existe una tendencia familiar. Clínicamente los niños tienen una facies peculiar (de Potter) debida a la compresión en la cavidad amniótica (oligohidramnios) y se caracteriza por hipertelorismo, epicanthus, nariz de pico de loro, orejas de implantación baja sin apenas cartílago, retrognatia) [1].

El diagnóstico se hace por medio de la ecografía prenatal en el segundo y tercer trimestre que muestra la ausencia de los riñones y vejiga asociados a oligohidramnios. Es una situación incompatible con la vida [1].

En las formas unilaterales se pueden presentar con mayor frecuencia que las bilaterales: 1/1500 en estudios ecográficos pre y postnatales [1]. Se asocia a estenosis de la unión pieloureteral (6-7%), de la unión ureterovesical (11-18%), anomalías müllerianas en niñas (útero bicorne y duplicación vaginal) e hipoplasia pulmonar, siendo esta última responsable de la muerte precoz

en estos casos [4]. El diagnóstico es ecográfico y con otras pruebas de imagen como la urografía intravenosa, TC y RM. El pronóstico es bueno precisando sólo la vigilancia periódica de la función renal restante [1].

Riñón supernumerario

Consiste en un órgano accesorio con su propio sistema colector, irrigación y masa parenquimatosa independientemente encapsulada [1]. Por división anómala del blastema renal. Malformación muy infrecuente (1 en 4 000). Cuando sucede el riñón supernumerario es habitualmente pequeño y situado por debajo del riñón normal. El patrón de drenaje puede variar si bien ambos uréteres suelen unirse en forma bífida siendo más infrecuente que alcancen la vejiga por separado [9]. El diagnóstico es con estudio ecográfico o con TC o RM. No suele precisar tratamiento alguno a menos que se torne sintomático por obstrucción, infección o hidronefrosis [1].

3.2. VOLUMEN Y ESTRUCTURA. DISGENESIA RENAL

Hipoplasia

En la hipoplasia renal existen un número de cálices y nefronas disminuido, pero el riñón es estructuralmente normal (figura 1), sin componentes displásicos ni embrionarios. El diagnóstico se establece con los siguientes criterios [4]:

- Reducción del tamaño renal 2 desviaciones estándar de la media según la edad.
- Exclusión de daño renal con ácido dimer-captosuccínico-Tc 99m (DMSA).
- Hipertrofia compensadora del riñón contralateral, en casos de hipoplasia renal unilateral.

Su frecuencia es 1/600 y su causa embriológica es una defectuosa inducción del brote ureteral sobre el blastema metanéfrico [10].



Figura 1. Urografía endovenosa en mujer de 16 años con hipoplasia renal derecha. Además, presenta cruce vascular anterior sobre el tercio inferior de la pelvis renal derecha (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Puede presentarse de forma unilateral o bilateral. La unilateral se presenta como un pequeño riñón sin expresión clínica y que se descubre casualmente. Suele situarse más cerca de la línea media que el riñón normal [10].

La hipoplasia renal bilateral es una rara malformación caracterizada por riñones de pequeño volumen, disminución del número de nefronas existentes e hipertrofia de las existentes (oligomeganefronia). Según el grado de afectación la insuficiencia renal se establece rápida o tardíamente. El diagnóstico definitivo es histopatológico a través de la biopsia renal. Clínicamente la hipoplasia renal bilateral puede ser asintomática cuando el número de nefronas presentes es suficiente para mantener la función renal normal [10].

La hipoplasia renal segmentaria descrita en 1929 por Ask-Upmark se asocia a hipertensión arterial obligando con frecuencia a la nefrectomía.

Pueden ser secundarios a la nefropatía por reflujo y episodios de pielonefritis repetidos [10].

Se asocia a síndromes secundarios a mutaciones en genes del desarrollo renal como en el síndrome renal-coloboma (por mutaciones en el gen PAX2), el síndrome braquiootorrenal (BOR) secundario a mutaciones en los genes EYA1 y SIX1 [2].

Displasia

Es una definición histológica que se refiere al desarrollo aberrante del mesénquima metanéfrico (formación de estructuras primitivas embriológicas persistentes tal como cartílago, glomérulos, túbulos y sistemas colectores inmaduros) con una profunda disrupción del patrón normal de tejido renal. Puede variar en gravedad, afectando en mayor o menor grado la función renal dependiendo del número de nefronas funcionantes [2].

La presencia de túbulos primitivos es el estigma más importante para establecer el diagnóstico de displasia renal [10].

En la patogénesis de la displasia renal se han propuesto varias teorías [10]:

- Hildebrand en 1894 emitió la hipótesis de la «no unión» o falta de encuentro entre el brote ureteral y el blastema metanéfrico por lo que el fenómeno de inducción se vería afectado en más o menos cuantía. El resultado sería la desestructuración renal.

- Osathanondh y Potter en 1964 emiten la teoría de que la displasia se debería a la disminución de la normal ramificación de la porción ampular de los túbulos colectores rectos y ello comportaría la formación de quistes a partir del fracaso para la inducción de nefronas normales en el blastema metanéfrico.

- Bernstein en 1968 pensó que la displasia sería motivada por la obstrucción al flujo urinario en la época fetal ya que los riñones displásicos se asocian con anomalías de tipo obstructivo del aparato urinario en cerca del 90% de los casos.

Es importante distinguir entre riñón multiquistico y poliquistico. El primero se refiere a una enfermedad displásica y la poliquistosis renal una afección que incluye varias enfermedades, todas con nefronas normales y sin displasia [4].

Displasia multiquistica

En ella, el tejido renal normal está reemplazado por múltiples quistes de diferentes tamaños, separados por parénquima displásico. Estos riñones no son reniformes, ni tienen sistema calicial de drenaje. Se denomina displasia quística sólida cuando los quistes son pequeños y predomina el componente estromal. Su incidencia es de 0,3-1/1 000 nacidos vivos. Es el tipo más frecuente de enfermedad quística renal y displasia renal en niños. Se asocia con alteraciones del tracto urinario en riñón contralateral como estenosis de la unión pieloureteral y el reflujo vesicoureteral (RVU) [4, 11].

Enfermedad genética quística

Poliquistosis renal autosómica recesiva o enfermedad renal poliquistica autosómica recesiva (HAR) de tipo infantil (Potter I): Puede diagnosticarse en el periodo perinatal o en la infancia por medio de la ecografía [10].

Con una incidencia que oscila entre 1/10 000 a 1/50 000 nacidos vivos [10]. Afecta tanto al riñón como al hígado (fibrosis hepática congénita, fibrosis portal y displasia biliar), aunque con distinta gravedad según los pacientes [12].

Se transmite de modo autosómico recesivo (HAR) y el gen se aloja en el cromosoma 6 [10], por lo que el riesgo de unos padres heterocigotos, sin manifestaciones clínicas, es del 25%. En el 50% de los recién nacidos con esta enfermedad se produce la muerte en las primeras horas o días, por uremia o fallo respiratorio. El tamaño agrandado de los riñones produce trastornos respiratorios y digestivos [12].

Se presentan riñones grandes con múltiples quistes corticales originados en los túbulos distales y colectores. La organización arquitectural es normal. Los estudios de microdissección demuestran que la lesión quística compromete selectivamente a los túbulos colectores, persistiendo la comunicación con las vías [10].

La evolución de la poliquistosis renal infantil hacia la insuficiencia renal se encuentra en relación directa con el grado de fibrosis intersticial, atrofia tubular y esclerosis glomerular, no dependiendo de la aparición de nuevas formaciones quísticas. De los afectados que sobreviven el 20-45% llegan a la insuficiencia renal crónica antes de los 15 años, pero algunos conservan la función renal hasta la etapa del adulto joven siendo entonces la complicación predominante la afectación hepática. Desarrollando un 75% de los pacientes hipertensión arterial [13].

Poliquistosis renal autosómica dominante o enfermedad renal poliquistica autosómica dominante (HAD) de tipo adulto (Potter III): Su incidencia es superior a la forma recesiva infantil: 1/ 400-1 000 nacidos vivos. De herencia autosómica dominante (HAD) siendo alrededor de un 50% el riesgo de manifestar la enfermedad los hijos de padres portadores. Se trata de una de las alteraciones genéticas más frecuentes y en la que existe una historia familiar en el 75% de los casos [10, 12].

Afecta a ambos riñones y se asocia con quistes asintomáticos de otros órganos (hígado). En un 22% se ven aneurismas cerebrales (Berry) que son causa de mortalidad en el adulto joven. Macroscópicamente, los riñones se encuentran muy aumentados de tamaño, evidenciándose numerosos

quistes que ocupan difusamente la corteza y la médula, con un contenido líquido o gelatinoso, de color ligeramente amarillo o marrón, mucoso, purulento o sanguinolento, pero nunca urinoso. No comunican con la vía excretora. El sistema pielocalicial no muestra alteraciones en su estructura, pero puede estar distorsionado por la compresión ejercida por los quistes. Microscópicamente, se aprecian quistes originados a lo largo de toda la nefrona, siendo los niveles más afectados las asas de Henle, túbulos proximales y distales, pudiendo también quistificarse los túbulos colectores y el espacio de Bowman [10, 12].

La etiopatogenia de la enfermedad poliquística del adulto puede explicarse por la teoría de Hildebrandt o falta de unión entre el brote ureteral y el blastema metanéfrico y el bloqueo de los productos de filtración glomerular consecutivo a la falta de unión provocaría la formación de los quistes [13, 14].

La enfermedad se hace clínicamente aparente entre los 30 y 50 años de vida apareciendo dolor lumbar que se acrecienta por la hemorragia o por la infección. El diagnóstico es mediante ecografía, TC y RM [10].

Nefronoptosis

Forma más frecuente de enfermedad renal quística recesiva donde se observan túbulos renales anormales, inflamación intersticial y fibrosis relacionada a las mutaciones NPHP-11, NPHP1L, SDCCAG8. Se presenta lentamente con poliuria, polidipsia y disminución de la capacidad de concentración de orina [4].

3.3. ASCENSO. RIÑÓN ECTÓPICO

En la 8ª semana de gestación el riñón ya está en su posición y girado 90° en su eje axial en el sentido medial. Cualquier riñón que no ocupe la fosa renal será un riñón ectópico. La incidencia varía de 1 en 500 a 1 en 1 200. El mal desarrollo del brote ureteral, las alteraciones genéticas, las enfermedades maternas o causas teratógenas pueden impedir el ascenso ordenado y la rotación de los riñones a partir del brote ureteral originado en el conducto de Wolff [1].

El riñón pelviano opuesto al sacro y los riñones por debajo de la bifurcación aórtica son las localizaciones ectópicas más frecuentes, pudiendo

presentarse en otras posiciones. El riñón ectópico suele ser más pequeño y a veces presenta lobulaciones fetales [1]. Generalmente, la pelvis renal es anterior al parénquima porque el riñón ha rotado en forma incompleta (4). 56% de ellos presenta un sistema colector hidronefrótico. El diagnóstico se realiza mediante ecografía, estudio Doppler color de potencia o RM [1].

3.4. FORMA Y FUSIÓN. RIÑÓN EN HERRADURA

Constituido por dos masas renales definidas, ubicadas en dirección vertical a uno y otro lado de la línea media, conectadas en sus polos inferiores por un istmo parenquimatoso o fibroso manteniéndose por separado las vías urinarias [1, 4].

Incidencia de 1/400 a 1/800 recién nacidos vivos [4] Es la forma más frecuente de las anomalías renales por fusión y en el 95% de los casos la fusión es por los polos inferiores por lo que el ascenso renal queda detenido por la arteria mesentérica inferior. El hilio renal tiene una posición anterior debido a defecto de rotación renal. El eje birrenal tiene su ángulo abierto hacia arriba. El puente de unión puede ser de tejido normal y funcionando, alojando un cáliz menor o bien puede ser un tejido fibroso o displásico. El uréter tiene una implantación alta cabalgando sobre el istmo lo que explica la frecuencia de los síndromes de unión pieloureteral. La vascularización es a través de pedículos arteriales múltiples. Es frecuente la asociación con otras anomalías (SNC, gastrointestinales, sistema musculoesquelético, cardiovasculares y Síndrome de Turner) [1, 2].

La fusión total o parcial de los blastemas metanéfricos se efectúa generalmente en la 5ta semana (entre la 4ª y 8ª semana), antes de que los riñones asciendan desde la pelvis [1, 4].

Clínicamente suelen ser asintomáticos si no se asocian a otras anomalías (litiasis, hidronefrosis, reflujo, displasia) aunque a veces se ha considerado característico el dolor a la extensión del tronco (signo de Rovsing). Se ha descrito una mayor frecuencia (3-4 veces más) de cáncer de pelvis renal. La frecuencia de las complicaciones es variable. El diagnóstico se realiza por medios de imagen (radiografía, ecografía, Tc y RM) que debe complementarse con cistouretrografía miccional secuencial (CUMS) para descartar reflujo vésicoureteral. No precisa tratamiento salvo en

caso de complicaciones siendo la indicación de sinfisiotomía única apenas tiene indicación [1].

La ectopia renal cruzada es cuando el riñón cruza la línea media hacia el lado opuesto de la inserción ureteral en la vejiga. Es la segunda anomalía de fusión más frecuente (1/2 000 nacidos vivos). Suele asociarse a diversos tipos de fusión renal en el 90% de los casos [4].

Otra forma de sínfisis renal es el riñón sigmoideo, que ocurre cuando el polo inferior de uno de los riñones se une al polo superior del contrario. Podría ser debido a la presencia de un solo blastema metanéfrico con dos brotes ureterales. Su frecuencia clínica es de 1/16 000. El riñón en «galleta» se presenta como una masa fusionada informe de la que surgen los uréteres. Su frecuencia es de 1/60 000 [9].

3.5. ROTACIÓN

El riñón normal tiene los cálices orientados hacia fuera y la pelvis hacia la línea media. Cuando esta disposición está alterada se trata de un riñón malrotado. Se suele asociar con síndrome de Turner [1].

Relativamente frecuentes y sin valor patológico habitual a no ser que existan otras lesiones asociadas (hidronefrosis por síndrome de la unión pieloureteral). El grado de malrotación es variable esta puede ser antero-interna, posterior, inversa o parcial (figura 2). El diagnóstico se realiza por ecografía, TC, RM o pielografía retrógrada. No precisa tratamiento a menos que se complique con hidronefrosis, cálculo o infección [1, 15]



Figura 2. Urografía endovenosa en mujer de 30 años con malrotación renal derecha: pelvis renal derecha anterior (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

3.6. VASCULARIZACIÓN

Presencia de vasos aberrantes, accesorios o múltiples. Aneurisma de la arteria renal en 0.1-0.3 % de la población general (17), el 93% de tipo sacular lo que incluye todas las capas de la pared (aneurisma verdadero). La clínica viene dominada por la presencia de dolor, hematuria e hipertensión arterial. Se presume el diagnóstico cuando se palpa una masa pulsátil en la región del hilio renal o cuando se detecta un soplo en la auscultación abdominal. La ecografía Doppler color, angiografía renal y angioresonancia magnética confirman el diagnóstico [1].

4. VÍA URINARIA SUPERIOR

4.1. CÁLICES

Hidrocáliz o megacáliz, consiste en la dilatación aislada de un grupo calicial mayor. Puede ser debida a causas congénitas o adquiridas. La obstrucción extrínseca se debe al cruce vascular en el infundíbulo calicial (síndrome de Fraley) o existir una estenosis intrínseca del cuello calicial [16].

El cáliz más frecuentemente afectado es el superior y habitualmente se trata de un descubrimiento casual que no precisa tratamiento. Debe realizarse el diagnóstico diferencial con los divertículos caliciales grandes. En caso de síntomas dolorosos puede tratarse quirúrgicamente a través de una infundibuloplastia transinusal. Puede complicarse con la aparición de litiasis [1].

Divertículo calicial: Están constituidos por la presencia de una cavidad quística recubierta por epitelio transicional e incluida dentro del parénquima renal, comunicada con un cáliz a través de un estrecho conducto. Generalmente se localizan en los polos renales drenando en la copa calicial (divertículo tipo I) o directamente en la pelvis renal (divertículo tipo II). La permanencia de orina en los divertículos puede dar lugar a litiasis [1].

El divertículo calicial congénito tiene una incidencia de 4,5 por 1 000 y se atribuye a la persistencia de pequeñas divisiones del brote ureteral de tercera o cuarta generación que no involucionan [1].

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con divertículos caliciales adquiridos y secundarios a abscesos corticales antiguos y drenados a través

de un cáliz. La ecografía sugiere el diagnóstico, pero se confirma por ecografía Doppler color, TC y urografía por RM. Habitualmente no precisan tratamiento [1].

Megacaliosis: Agrandamiento no obstructivo de los cálices por malformación de las papilas renales. Los cálices renales aparecen dilatados y en mayor número con una configuración afacetada y de mayor tamaño que en condiciones normales. El cáliz adquiere esta morfología adaptativa al espacio vacío que ha dejado la falta de desarrollo de las pirámides renales. Predomina en varones con una relación 6:1 y sólo se ha observado en individuos de raza blanca. El compromiso unilateral segmentario afecta únicamente a mujeres [1].

La pelvis renal es normal sin obstrucción y la función renal se encuentra conservada. Debe realizarse diagnóstico diferencial con los fenómenos obstructivos de la unión pieloureteral. Lo fundamental es que en esta circunstancia existe dilatación sin obstrucción. Habitualmente no precisa tratamiento, sólo el de las complicaciones como la litiasis [1].

4.2. PELVIS RENAL

En condiciones normales la pelvis renal tiene forma ampular, en el 85% de las ocasiones. Se ramifica en los cálices mayores superior, medio e inferior, los cuales se subdividen a su vez en cálices menores. Puede faltar la ramificación media o pueden llegar a observarse hasta seis ramificaciones. Como variedades morfológicas normales podemos considerar a las pelvis bífidas (la pelvis aparece dividida en dos partes, con una sola unión pieloureteral y un solo uréter) o las pelvis extrarrenales con frecuencia asociadas a otras malformaciones renales como las malrotaciones y las ectopias las cuales sólo son de importancia clínica cuando hay alteración del drenaje [1].

4.3. SÍNDROME DE LA UNIÓN PIELOURETERAL (SUPU)

Se define como la dilatación de la pelvis renal y de los cálices, secundaria a un proceso obstructivo funcional o anatómico congénito de la unión pieloureteral que impide parcialmente el paso de la orina [16].

Constituye la forma más frecuente de dilatación del sistema colector en el riñón fetal. Cada vez es más frecuente su hallazgo prenatal a través de las ecografías maternas (1/ 500 fetos presenta dilatación significativa). Más frecuente en los varones y en el lado izquierdo. Un 10% pueden ser bilaterales [5].

El obstáculo condiciona en las fases iniciales la hipertrofia de las fibras musculares a lo que sigue la atonía con grandes dilataciones. El aumento de presiones puede compensarse inicialmente por los mecanismos adaptativos (reflujo pielovenoso, pielolinfático y pielotubular) manteniendo la normal función renal temporalmente. Sin embargo, la evolución es hacia la atrofia renal en más o menos tiempo si no se corrige el obstáculo de la unión pieloureteral [5].

La etiología de la obstrucción de la unión pieloureteral son varias y por ello se denomina como «síndrome de la unión pieloureteral».

Como factores etiológicos podemos citar [17]:

- Factores intrínsecos. Fundamentalmente cuando las fibras musculares se encuentran sustituidas por colágeno, bien por una ausencia de recanalización del uréter, bien por incompleta maduración en una zona localizada del sistema excretor. Otros factores implicados serían la persistencia de pliegues valvulares.

- Factores extrínsecos. Especialmente en los casos de la presencia de un vaso polar anómalo en contacto con la unión pieloureteral (30% de las ocasiones). Existe duda sobre si la causa es auténticamente la presencia del vaso polar o por el contrario lo inicial es la estenosis intrínseca.

- Factores funcionales, como la desorganización de la onda peristáltica que transporta la orina desde la pelvis al uréter.

- El reflujo vésicoureteral, presente en el 10% de las obstrucciones de la unión pieloureteral, puede provocar acodaduras ureterales y secundariamente alterar la evacuación correcta de la pelvis renal.

La obstrucción de la UPU puede asociarse hasta en la mitad de los casos con otras malformaciones como la displasia renal y la displasia multiquística, agenesia renal (5% de los casos), riñones ectópicos y riñones en herradura. En un 20% existen defectos vertebrales, ano imperforado, fístula traqueoesofágica). Reflujo vésicoureteral leve en el 40% de los casos y solo significativo en el 10% [17].

Clínicamente se manifiesta por dolor abdominal acompañado de náuseas y vómitos y episodios de infección urinaria recurrente (edad pediátrica). En el adulto lo más habitual es el dolor lumbobabdominal y las complicaciones infecciosas. La crisis de Dietl consiste en el desencadenamiento del dolor tras la ingesta líquida [17].

El diagnóstico se hace a través de la ecografía a cualquier edad. En el período neonatal la ecografía debe repetirse en la primera semana de vida ya que las imágenes ecográficas del riñón fetal inmaduro pueden posteriormente no ser significativas [17].

Se realiza cistografía miccional seriada (CUMS) para descartar reflujo vésico ureteral (RVU) que representa 33% de los casos de dilatación pielocalicial. La urografía intravenosa puede mostrar la dilatación pielocalicial con retraso funcional, ausencia de dilatación ureteral. Las imágenes son muy características en forma de «pelvis suspendida» [17].

El renograma isotópico confirma la obstrucción y es un buen indicador de la función renal por separado y posee un valor pronóstico en el seguimiento de estos pacientes. El renograma diurético permite el diagnóstico diferencial entre una auténtica obstrucción y una dilatación sin obstrucción [4].

El tratamiento quirúrgico suele ser considerado ante la sintomatología importante, deterioro progresivo de la función renal y sobre todo en pacientes monorrenos. El tratamiento quirúrgico puede realizarse de forma abierta, endoscópica o laparoscópica. La técnica más extendida es la pieloplastia de Hynes-Anderson por la que la zona estenótica de la unión pieloureteral es reseca y el uréter se reimplanta en la parte más declive de la pelvis renal. Las técnicas endoscópicas estarían especialmente indicadas en aquellos pacientes en los que ha fracasado la cirugía abierta [4, 17].

4.4. URÉTER

Desembocadura

Uréter ectópico: Rara malformación más frecuente en el sexo femenino y que se define por la desembocadura ureteral no en el ángulo lateral del triángulo vesical sino en una parte más distal del aparato urinario (cuello vesical, uretra) o en el aparato genital (deferente, vesícula seminal,

útero, vagina) como consecuencia del fallo en la incorporación de la parte final del conducto de Wolff en el seno urogenital. Lo habitual es la existencia de una duplicidad ureteral completa siendo el uréter ectópico el que drena el hemirriñón superior [18].

Puede asociarse con un quiste del conducto de Gartner en la mujer. En el hombre el uréter ectópico por lo general ingresa dentro de las estructuras de Wolff por lo que los hombres presentarán infección y dolor en los órganos afectados. Según la regla de Weigert-Meyer el uréter del sistema superior drenará más medial y más caudal que el del sistema inferior [18].

Estructura

El ureteroceles se define como la dilatación quística del segmento terminal submucoso del uréter, ubicada dentro de la vejiga o que incluye el cuello vesical o la uretra. También se le denomina quiste intravesical del uréter. La superficie externa de la lesión se encuentra recubierta por la mucosa vesical debajo de la cual se encuentran todos los componentes de la pared ureteral. La anomalía puede darse en caso de uréter único o en duplicidad [18].

En la práctica clínica se clasifican en intravesicales y extravesicales conforme a su relación con la vejiga. El subgrupo más importante a reconocer es el de los cecoureteroceles, donde el orificio del uréter afectado está dentro de la vejiga, pero la cavidad del ureteroceles se extiende más allá del cuello vesical en la uretra ya que su complejidad puede generar un desafío en la cirugía [18].

Posición

El uréter retrocavo se trata de una malformación de causa venosa ya que se debe a una embriogénesis defectuosa de la vena cava inferior. El uréter describe un trayecto circuncavo. Embriológicamente se debe a la persistencia de la vena cardinal posterior derecha [18, 19].

El diagnóstico es mediante ecografía o con TC o RM ya que la clínica es inespecífica (dolor lumbar o abdominal, infección) [20]. La UIV muestra una ureterohidronefrosis hasta L3-L4 en forma de «J» invertida. El uréter se desvía hacia la línea media y se hace prevertebral. En la actualidad contribuye al diagnóstico la TC que muestra el recorrido ureteral detrás de la vena cava [18, 19].

Pueden clasificarse como sigue [19]:

– Tipo 1: más común, que presenta hidronefrosis y un patrón típico de obstrucción con cierto grado de deformidad del uréter en forma de anzuelo hasta el nivel de la obstrucción.

– Tipo 2: con un menor grado de hidronefrosis o ausencia de ella. El uréter superior no está enrollado, sino que pasa por detrás de la vena cava a un nivel más alto, con la pelvis renal y el uréter superior en posición casi horizontal antes de rodear a la vena cava.

La corrección quirúrgica implica la sección del uréter con reubicación y reanastomosis ureteroureteral con resección o derivación del segmento retrocavo [19].

Número

La **agenesia ureteral**. Las formas bilaterales se acompañan de agenesia renal bilateral por lo que son incompatibles con la vida y por lo tanto no tienen trascendencia clínica. La forma unilateral se debe a la falta de yema ureteral y por lo tanto siempre se acompaña de agenesia o de hipoplasia renal muy severa [18].

La **duplicidad ureteral**. Su incidencia es de 1/ 125 con predominio en mujeres y lo habitual es que sea unilateral. No hay predominio derecho o izquierdo. Puede ser completo o incompleto [18].

La **triplicidad ureteral** es excepcional habiéndose comunicado muy pocos casos. La duplicidad ureteral verdadera se presenta cuando existen dos uréteres en el mismo riñón, drenando parcelas independientes y desembocando de forma independiente en la vejiga urinaria. Por el contrario, la duplicidad incompleta o bifidez ureteral consiste en la existencia de dos uréteres de trayecto más o menos largo pero que se unen en cualquier punto antes de desembocar en la vejiga por lo que existe un solo meato ureteral [18].

Terminación. Reflujo vésicoureteral (RVU)

De prevalencia variable, más común en varones, el reflujo vésicoureteral primario se debe a la longitud anormalmente corta del trayecto submucoso del uréter intravesical asociado con una abertura del meato y con un defecto de fijación del uréter en el trígono (Figura 3) [14, 20]. La inyección submucosa de una masa inerte, inmediatamente por detrás del meato ureteral y por

debajo del uréter intravesical, reduce la apertura ureteral, fija el uréter al trigono y conforma un apoyo posterior contra el cual se aplica el uréter por efecto de la presión intravesical. Si bien se ha observado un patrón autosómico dominante

en algunas familias, no se ha logrado identificar algún mecanismo genético fuerte en seres humanos, lo cual justifica la existencia de un mecanismo poligénico más complejo de la enfermedad [19].



Figura 3. Reflujo vesíco ureteral izquierdo en varón de 15 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

ANEXO ABREVIATURAS

BOR: síndrome braquiotorrenal
 CUMS: cistouretrografía miccional secuencial
 DMSA: ácido dimer-captosuccínico
 HAD: herencia autosómica dominante
 HAR: herencia autosómica recesiva
 RM: resonancia magnética
 RVU: reflujo vesicoureteral
 SUPU: Síndrome de la unión pieloureteral
 TC: tomografía computarizada

BIBLIOGRAFÍA

1. Shapiro E, B.S., Chow J, *Anomalías de las vías urinarias superiores*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana México D.F. p. 3145-3181.
2. Madariaga L, O.F., *Manejo de las anomalías renales y del tracto urinario detectadas por ecografía prenatal. Uropatías obstructivas*. *Protoc diagn ter pediatr*, 2014. **1**: p. 225-39.

3. Virseda J, R.P., *Urología para estudiantes del Grado de Medicina y Médicos de Familia*. 2011: Eunate.
4. Cabezalí D, G.A., *Anomalías congénitas del riñón y del tracto urinario*. An Pediatr Contin, 2013. **11**(6): p. 325-32.
5. T, S., *Langman Fundamentos de Embriología Médica. Con orientación clínica. 1ª edición*. 2006: Médica Panamericana.
6. J, P., *Desarrollo normal del aparato urogenital*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana: México D.F. p. 2997-3011.
7. Hall M, K.A., Creighton S., *Renal and urological abnormalities occurring with Mullerian anomalies*. J. Pediatr. Urol, 2013. **9**(1): p. 27-32.
8. Dally E, R.A., Webb N, Farnsworth R, *Unilateral multicystic dysplastic kidney with progressive infundibular stenosis in the contralateral kidney: experience at 1 center and review of literature*. J Urol, 2011. **186**(3): p. 1053-8.
9. Li T, D.X., Huo T, *Magnetic resonance urography and X-ray urography findings of congenital megaureter*. Chin Med Sci J, 2011. **26**(2): p. 103-8.
10. J, P., *Disgenesia renal y enfermedad quística del riñón*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana: México D.F. p. 3182-3206.
11. Aytac B, S.I., Vuruskan H, *Turk Multicystic dysplastic kidney: four-year evaluation*. Patoloji Derg, 2011. **27**(3): p. 210-4.
12. Yeung J, Y.P., Lau H, Lui C, *Congenital abnormalities of bilateral kidneys*. Hong Kong Med J, 2011. **17**(4): p. 338-9.
13. Hensle T, D.C., *Adult male health risks associated with congenital abnormalities*. Urol Clin North Am, 2012. **39**(1): p. 109-14.
14. Shnorhavorian M, B.R., Wright J, Schwartz S, *Maternal risk factors for congenital urinary anomalies: results of a population-based case-control study*. Urology, 2011. **78**(5): p. 1156-61.
15. Hizli F, Y.E., Uygur M, *Urinary incontinence in a young girl due to ectopic ureter: the importance of history in a diagnostic challenge*. Med J, 2011. **124**(1346): p. 88-92.
16. Kiechl U, G.T., Maurer K, Gassner I, *Uterus didelphys with unilateral vaginal atresia: multicystic dysplastic kidney is the precursor of "renal agenesis" and the key to early diagnosis of this genital anomaly*. Pediatr Radiol, 2011. **41**(9): p. 1112-6.
17. Carr M, C.P., *Anomalías y cirugía del uréter en niños*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana México D.F. p. 3233-3238.
18. Peters C, S.R., Mendelsohn C, *Uréter ectópico, ureterocele y anomalías del uréter*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana México D.F. p. 3256-3286.
19. Khoury A, B.D., *Reflujo vesicoureteral*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana México D.F. p. 3287-3292.
20. Laterza R, D.G.M., Tubaro A, Koelbl H, *Female pelvic congenital malformations. Part I: embryology, anatomy and surgical treatment*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011. **159**(1): p. 26-34.

CAPÍTULO 04

MALFORMACIONES CONGÉNITAS DEL APARATO URINARIO INFERIOR

Dra. D^a BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ
Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca
Profesor Asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad de La Laguna
Facultativo Especialista de Área del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

Dr. D. GERARDO ALFONSO MÁRQUEZ SÁNCHEZ
Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca

1. VEJIGA

1.1. AGENESIA VESICAL

Es muy infrecuente. Se asocia a otras anomalías y muy frecuentemente es incompatible con la vida. Cuando se asocia a agenesia renal la falta de orina no estimula la formación de la cavidad vesical [1]. El desarrollo del seno urogenital y anorrecto a partir de la cloaca parece ser normal, dado que el intestino posterior suele ser normal [2]. El defecto puede ser debido a la atrofia de la parte craneal del seno urogenital durante la semana 5-7 del desarrollo embrionario o a la falta de incorporación de los conductos mesonéfricos y los uréteres en el trigono [3].

Con una incidencia de 1 en 50 000 a 250 000 pacientes, predominancia femenina. Se asocia a malformaciones de los genitales externos e internos (duplicidad vaginal y útero bicorne, ambigüedad de genitales), ausencia de orificios anal y genitourinarios, ascitis, hidronefrosis y quistes renales [3, 4]. Cuando los pacientes sobreviven este defecto los uréteres drenan ectópicamente en estructuras müllerianas (útero, vagina o vestíbulo en la mujer) o en el recto en los varones [2]. Si

el niño sobrevive se somete a una derivación urinaria [1].

1.2. PERSISTENCIA DE CLOACA

Es una anomalía rara (1/50 000 nacidos vivos) [5] del desarrollo de la mujer, en la cual la uretra, vagina y recto confluyen en un único canal de salida, el seno urogenital, debido a un defectuoso desarrollo del tabique urorectal. De presentación esporádica, pudiendo estar relacionadas mutaciones de novo en genes como CDX2 (proteína caudal homeobox 2) [6] así como con obesidad maternal, uso de medicación para fertilidad y exposición preconcepcional a rayos X [5].

El dato de sospecha es la presencia de un solo orificio perineal en un recién nacido del sexo femenino. El diagnóstico se realiza introduciendo un catéter por el orificio perineal y la inyección de contraste permitirá identificar la uretra, vagina y recto [7].

Tradicionalmente el defecto se corrige mediante laparoscopia de 3 puertos si bien recientemente se han encontrado mejores resultados estéticos mediante la anorrectoplastia laparoscópica de incisión única sin diferencias en

cuanto a complicaciones entre un procedimiento u otro [8].

1.3. FÍSTULA VÉSICO-VAGINAL CONGÉNITA

Consiste en una comunicación entre la vagina proximal y el cuello vesical, suele estar acompañada de anomalías urinarias y obstrucción vaginal por agenesia vaginal o tabique transversal vaginal. En los genitales externos solo se aprecia un orificio uretral amplio. Se trata de una anomalía infrecuente debida a un defecto en el desarrollo del seno urogenital con retraso en el descenso del tabique urovaginal [9, 10].

El diagnóstico inicia con la exploración neonatal al apreciar un solo orificio genital, se puede realizar técnica con tinción con solución diluida de índigo carmín mediante sonda Foley, pielografía intravenosa, ecografía, TC o RM con gadolinio (técnica más sensible) [9].

El tratamiento es la vaginoplastia con sección y cierre del trayecto fistuloso. Normalmente se realiza de forma abierta pero el uso de cirugía laparoscópica o asistida por robot ha mostrado mayor facilidad en la disección y sutura en el pequeño espacio quirúrgico posterior a la vejiga [10, 11].

1.4. MALFORMACIONES DE VEJIGA

Complejo extrofia vesical- epispadias

Este complejo abarca desde simple epispadias de glánde hasta una extrofia cloacal [12].

Extrofia vesical:

Se caracteriza anatómicamente por la anomalía urinaria a la cual debe el nombre: La vejiga urinaria se encuentra totalmente abierta, fusionada a la piel de la pared abdominal anterior que la rodea. Ocupa la parte inferior del abdomen adoptando el aspecto de una tumefacción roja, de superficie mucosa húmeda, denominada «placa vesical» o «placa extrófica». Su diámetro oscila entre 2-6 cm y corresponde a la pared vesical posterior, siendo visibles los orificios ureterales a cada lado de la línea media emitiendo orina al exterior y el cuello vesical es apenas reconocible. El ombligo inexistente es sustituido por un onfalocelo o por una hernia umbilical localizada en la parte superior de la placa [12].

La extrofia vesical completa es una grave anomalía integrada por varios componentes [13]:

- Falta de cierre de la sínfisis de los huesos pubianos.
- Defecto de la pared abdominal anterior e inferior.
- Anomalía de la parte anterior del sistema urinario inferior.
- Anomalías genitales.
- A veces anomalías de la parte inferior del intestino.

Muecke atribuye este defecto a un desarrollo anormal de la membrana cloacal. Hacia la 6^a-7^a semana el mesodermo infraumbilical emigra invadiendo y reforzando la membrana cloacal introduciéndose entre sus hojas ecto y endodérmicas. El fallo en la mesodermización de la membrana cloacal la expone a una rotura primitiva y dependiendo de la posición y el momento de esta rotura determinará la variante dentro del complejo extrofia-epispadias, de tal modo que la perforación a nivel distal ocasionará el epispadias; la media, extrofia vesical clásica, y la superior, fisura vesical. Cuando la perforación se produce antes del descenso del tabique uro-rectal se origina la extrofia de cloaca [12].

El roce de las ropas humedecidas sobre el urotelio vesical extrófico le hace especial sensible sangrando con facilidad y sufriendo fenómenos de metaplasia escamosa o glandular, por lo que se recomienda la corrección en las primeras 48 horas de vida. Si no se corrige la anomalía puede aparecer un adenocarcinoma escamoso en la 4^a-5^a década de la vida, circunstancia que puede ocurrir en las vejigas cerradas tardíamente. A nivel uretral la malformación es constante constituyendo un epispadias completo que en la niña es una pequeña bandeleta mucosa y en el niño corresponde a toda la pared ventral, reconociéndose el veru montanum y los conductos eyaculadores fácilmente apreciables al reclinar el pene centralmente y traccionar del prepucio. El aparato urinario superior suele ser normal [12].

Anomalías genitales asociadas: En la mujer la vulva es pequeña y el clítoris se encuentra hendidado terminando la uretra entre ambos esbozos. En niñas también existen epispadias, con un clítoris bífido, uretra redundante y un cuello vesical deforme. Incidencia de 1:500 000. [14]. La vagina es corta con el orificio externo estenótico y

desplazado hacia delante. Los genitales internos no muestran malformaciones [12].

En el varón se asocia la epispadia aparece un pene ancho, corto (por la tracción que origina la diástasis del pubis) y con corda que provoca incurvación dorsal. El prepucio sólo existe en la cara ventral del glande. Los testículos suelen ser retráctiles o criptorquídicos [12].

Aquí, la epispadia es una anomalía peneana en la cual la uretra se abre sobre la pared dorsal del pene. Siempre acompaña a la extrofia vesical, pero puede aparecer como entidad aparte, En tal caso, su incidencia se calcula en 1:100 000 varones [14].

Anomalías musculoesqueléticas asociadas:

Los músculos rectos anteriores se encuentran separados rodeando la placa extrófica e insertándose en los tubérculos del pubis con diástasis. Las hernias son frecuentes tanto umbilical como inguinales indirectas por persistencia del conducto peritoneo-vaginal [12].

A nivel óseo: existe una separación de la sínfisis pubiana con rotación externa de los huesos innominados, condicionando una deambulación especial conocida como «marcha de pato» [12].

Anomalías ano-rectales asociadas: El periné es corto y ancho. El ano se encuentra desplazado hacia delante con cierto grado de estenosis con un leve prolapso con frecuente hipoplasia del sector anterior del esfínter anal lo que condiciona grados variables de incontinencia fecal [12].

Otras anomalías asociadas pueden ser la espina bífida, mielomeningocele, cifoescoliosis, agenesia de sacro, duplicidad uterina, fístulas rectovesicales, rectoperineales, etc. [12].

El diagnóstico antenatal se sospecha cuando en la ecografía se observan unos riñones normales con ausencia de orina en la vejiga, ombligo en posición baja, rama del pubis ensanchada, genitales diminutos, tumor abdominal que aumento de tamaño conforme avanza el embarazo. La RM se reserva para los pacientes en los cuales no es suficiente la ecografía tridimensional. El diagnóstico al nacimiento es evidente por la sola inspección del hipogastrio. La radiografía simple valora la columna lumbosacra, así como la separación de las sínfisis pubianas [12].

El tratamiento es complejo a expensas de varios actos quirúrgicos que intentan: cierre de la vejiga y de la pared abdominal, el cierre ureteral

posterior en el período neonatal, con osteotomía ilíaca bilateral y vertical, reparación de epispadias entre los 6 meses y el año, reparación del cuello de la vejiga entre los 4 y 5 años de forma que el niño pueda participar en un programa de rehabilitación miccional posterior a la cirugía. La derivación urinaria puede plantearse desde el principio o como alternativa a las complicaciones surgidas durante el cierre funcional [12].

Anomalías congénitas del uraco

El uraco es una estructura vestigial situada entre el peritoneo y la fascia transversalis, extendida desde la parte anterior de la cúpula vesical al ombligo. Representa a la alantoides obliterada. Su longitud en el adulto oscila entre los 3 y 10 cm. El extremo inferior es la pared vesical, comunicando o no con su luz. La capa interna está constituida por epitelio transicional o cuboidal con actividad secretora, siendo el líquido seroso o mucinoso, otra submucosa de tejido conjuntivo y una externa de músculo liso. La luz está obstruida en muchos puntos. Las anomalías uracales tienen como denominador común un fallo en la obliteración de su luz y están representadas por las siguientes circunstancias [2].

Persistencia del uraco

Incidencia de 1 en 5 000 (16), constituye el 50% de estas anomalías y se debe a una alantoides no obliterada que mantiene la comunicación de la vejiga con el ombligo a través de un uraco permeable en todo su trayecto. El síntoma característico es la presencia de orina en el ombligo de un recién nacido [2].

El diagnóstico diferencial ha de hacerse con las patologías causantes de ombligo húmedo: Vaso umbilical infectado, onfalitis, persistencia del conducto onfalomesentérico. El diagnóstico por imágenes es a través de ecografía y TC [2, 15].

El tratamiento consiste en la extirpación del uraco a través de incisión infraumbilical, previa resolución de las posibles complicaciones como los abscesos [2]. Si bien el cáncer uracal es muy raro y ocurre en menos del 1% de los cánceres de vejiga, los remanentes deberían ser resecaos para evitar recurrencias de las complicaciones [16].

Quiste del uraco

Consiste en la obliteración parcial del mismo por cierre de sus extremos umbilical y vesical

quedando una cavidad quística intermedia que puede drenar intermitentemente en vejiga o a través del ombligo. Son más frecuentes en adultos que en lactantes. Cuando el quiste adquiere el tamaño suficiente se palpa una masa hipogástrica cerca de la vejiga o aparece en una ecografía practicada por otro motivo [2].

El diagnóstico certero es mediante ecografía, aunque si hay infección masiva, que puede llevar a peritonitis en caso de ruptura [15], o presentación difícil, la TC está indicada. El tratamiento consiste en la extirpación local del uraco [2].

El divertículo del uraco

Se produce cuando la porción del uraco próxima a la vejiga permanece permeable, acompañada de una obstrucción infravesical, formándose una herniación de la mucosa vesical entre defectos de las fibras de músculo liso de la vejiga (Figura 1) [2].



Figura 1. Cistoscopia en varón de 38 años con divertículo de uraco. Se observa la burbuja de aire en el interior del divertículo uracal (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Tratamiento

Se individualizará. De esta forma, en los divertículos congénitos pequeños y asintomáticos de hallazgo incidental, se adopta una conducta

de observación regular, mientras que en aquellos divertículos adquiridos se debe en primer lugar eliminar la causa de obstrucción distal y posteriormente se realiza la resección diverticular tradicionalmente hecha vía intravesical [2].

1.5. URETRA

Las más importantes son las siguientes:

Hipospadias

Se define como la detención del desarrollo de la uretra anterior (sexual), por una inadecuada androgenización, y en la que el meato uretral se abre en cualquier punto de la cara ventral o inferior del pene, entre el periné y el glande. A este defecto congénito uretral se unen los siguientes elementos peneanos [17]:

- Curvatura ventral del pene («corda»).
- Anomalía del prepucio que es redundante en la cara dorsal y deficiente en la parte ventral (falta de unión de los repliegues ectodérmicos).
- Meato uretral anómalo por hipoplasia de este (falta de cuerpo esponjoso) y frecuente estenosis.

El hipospadias es la anomalía uretral más frecuente y puede, dependiendo de su grado, alcanzar 16,8 /10 000 varones [18]. Aumento del 7% de la incidencia en caso de hermanos [17].

Embriológicamente el defecto se debe al defecto en la tubulización del surco o placa uretral, que procede del seno urogenital (endodermo) y que se produce a partir de la 11 semana bajo la acción de la testosterona fetal. La uretra glandular o balánica tiene una independencia de este desarrollo ya que se forma de una invaginación epitelial (ectodermo, epitelio escamoso estratificado) que se tubuliza y se une al resto de la uretra. La falta de unión entre la uretra glandular y la uretra anterior origina la forma de hipospadias más frecuente: hipospadias balánico [17].

Por lo tanto, en la formación de un hipospadias pueden darse las siguientes alteraciones embriológicas [17]:

- Fallo en la tubulización uretral apareciendo el meato ectópico en cualquier lugar de la cara ventral del pene, del escroto o del periné.
- Fallo en la unión de la uretra glandular con la peneana.

- La curvatura ventral del pene se explica por el anormal desarrollo de la placa uretral que forma un tejido fibroso distal: «corda».
- La falta de fusión de los repliegues ectodérmicos origina el prepucio redundante dorsal y su falta ventral.

Los hipospadias se clasifican según la localización del meato uretral hipospádico [18]:

- Anteriores o distales (70%): localizadas en el glande o porción distal del cuerpo del pene.
- Intermedia-Media o peneanas (20%): distal, medio, proximal.
- Posteriores o proximales (10%): peneoescrotal, escrotal, perineal.

Las anomalías asociadas son frecuentes sobre todo en las formas más severas de hipospadias: Criptorquidia (10% y hasta 30% en las formas posteriores). Hernias inguinales en el 9-15% [18].

No son frecuentes las anomalías asociadas del aparato urinario superior ya que los genitales externos se forman más tarde que los riñones, uréteres y vejiga. Por esto en estos niños con hipospadias y criptorquidia no es necesario utilizar pruebas complementarias para evaluar el aparato urinario superior e inferior [19].

Por el contrario, en los varones con hipospadias severa y criptorquidia debe sospecharse una situación perteneciente al grupo 46XY de los trastornos del desarrollo sexual anteriormente conocido como pseudohermafroditismo masculino y habrá que realizar estudios varios en este sentido: Cariotipo, ecografía, genitografía y determinaciones bioquímicas hormonales [18]. En estos casos podemos encontrar un utrículo prostático (derivado del conducto de Müller) «vaginiforme» con una profundidad que varía de 1-10 cm y puede terminar en dos estructuras semejantes a las trompas de Falopio. La profundidad de la pseudovagina expresa la gravedad de la malformación de los genitales externos. Por lo general el aspecto del niño es más femenino que masculino en donde los pliegues escrotales se asemejan a los labios mayores, la uretra es corta [17].

En los casos más severos de hipospadias es mayor la situación de hipogonadismo con desarrollo defectuoso de la próstata, hipoplasia del pene con testículos pequeños y con frecuencia criptorquídicos [19].

Tratamiento

Las indicaciones quirúrgicas son [18]:

- Localización proximal del meato que cause chorro urinario desviado ventralmente o en rocío.
- Estenosis del meato.
- Curvatura anterior del pene.
- Glande hendido.
- Pene rotado con rafe cutáneo anormal.
- Capucha prepucial.
- Transposición peneoescrotal.
- Escroto dividido.

El tratamiento quirúrgico intenta alcanzar varios objetivos [17-19]:

- Creación de un meato uretral y un glande normales (meatoplastia y glanduloplastia).
- Creación de una uretra normal en todo su trayecto (uretroplastia).
- Formación de un pene recto sin incurvación (ortoplastia).
- Posición normal del escroto respecto al pene (escrotoplastia).
- Normalizar la cubierta cutánea.

Una situación especial la constituye el llamado hipospadismo sin hipospadias que se presenta con una incurvación peneana ventral similar a la situación de hipospadias, pero a diferencia de éste el meato uretral se localiza en su posición normal. La causa es la llamada uretra corta en la que el cuerpo esponjoso es hipoplásico y fibroso apareciendo como una banda fibroesclerótica (tipo I de Horton). En otras ocasiones existe fibrosis del dartos, de la fascia de Buck y de la albugínea de los cuerpos cavernosos (tipo II de Horton) [17-19].

La manifestación clínica de estos pacientes es a raíz de una aparente deformación peniana pero la causa es uretral por lo que debe incluirse en las malformaciones uretrales y no peneanas [17].

Epispadias: Ya comentado en el apartado complejo extrofia vesical-epispadias.

Válvulas de uretra posterior

Se definen por la presencia de pliegues o membranas de carácter obstructivo en la luz uretral [20]. Su incidencia es de 1/5 000 o 1/8 000 varones constituyendo la causa más frecuente de uropatía obstructiva infravesical en la infancia [21, 22] y lleva a enfermedad renal crónica y a

su estadio final en un 30% y 20% de los casos respectivamente [18].

Históricamente fueron descritas por primera vez en el siglo XVIII por Morgagni y más tarde por Langenbeck en 1835. Young en 1912 las visualizó endoscópicamente y procedió a su clasificación [20].

Según la clasificación de Hugh Hampton Young (la más comúnmente usada) se describen 3 tipos de válvulas uretrales. Sin embargo, hoy día se conoce que sólo la tipo I y III son obstructivas ya que la tipo II es más bien un doblez no obstructivo y ya no se hace referencia a él como una válvula [18].

Tipo I (90-95%): Por lo general existe una cresta en el piso de la uretra continuo con el cóliculo seminal en la región de la unión bulbomembranosa. Se atribuyen a una inserción-absorción anómala del conducto mesonéfrico de Wolff en la cloaca fetal primitiva [18].

Tipo III: Se haya en diferentes niveles de la uretra posterior en donde la obstrucción está unida a la totalidad de la circunferencia de la uretra, con una pequeña abertura en el centro. Se creen son debidas a una reabsorción incompleta de la membrana cloacal en su porción urogenital [18].

Las consecuencias fisiopatológicas de las válvulas de uretra posterior son múltiples:

A nivel renal es frecuente la displasia como consecuencia de la maduración del blastema metanéfrico en presencia de altas presiones intraluminales. Ello conduce a grados variables de insuficiencia renal crónica con disminución del filtrado glomerular y afectación tubular que altera la capacidad de concentración urinaria predisponiendo al neonato o al lactante a desarrollar episodios severos de deshidratación y desequilibrio electrolítico ante cualquier pérdida de líquidos. En los casos más severos se produce oligohidramnios ya que la mayor parte del líquido amniótico es de origen renal [22].

Sobre las vías urinarias superiores se provocan fenómenos de ureterohidronefrosis que puede tardar mucho tiempo en resolverse a pesar de la eliminación de la obstrucción [22].

El reflujo vésico-ureteral ocurre en el 30-50% de los casos y es secundario a las altas presiones intravesicales con pérdida de la competencia de la unión uretero-vesical y se resuelve una vez eliminada la obstrucción. Aunque en ocasiones

el reflujo es primario por anomalía propia de la unión uretero-vesical [23].

La disfunción vesical se presenta en la mayoría de estos niños por hipertrofia e hiperplasia con fibrosis posterior del detrusor. La forma clínica de presentación es la incontinencia urinaria. La disfunción vesical contribuye al deterioro de la función renal, así como el reflujo vésico-ureteral [21, 22].

A nivel uretral existe una gran dilatación de la uretra posterior entre el cuello vesical y las válvulas [21, 22].

Clínicamente, los signos y síntomas son diferentes según el momento del diagnóstico.

En el período prenatal el diagnóstico se realiza por medio de las ecografías durante el embarazo que muestran una vejiga distendida y de pared gruesa, ureterohidronefrosis por obstrucción a nivel ureterovesical o por reflujo, oligohidramnios predisponiendo al niño a un síndrome de Potter e hipoplasia pulmonar [21, 22].

En la fase postnatal en el neonato puede existir distrés respiratorio por la hipoplasia pulmonar (causa de muerte en el 50% de los casos). Sepsis e insuficiencia renal con distensión abdominal por una vejiga y unos riñones distendidos. Ascitis por trasudación de orina a través del peritoneo delgado y permeable del neonato y por rotura de los fornix calicales. En casos de niños más mayores y con afectación menos severa los síntomas son de infecciones urinarias recurrentes, incontinencia, enuresis, polaquiuria, goteo postmiccional, chorro urinario fino y débil, retención aguda de orina. [20-22].

El diagnóstico específico se establece por medio de la cistouretrografía miccional seriada (CUMS) mostrando el obstáculo y la importante dilatación de la uretra posterior con una vejiga de esfuerzo con o sin reflujo vésico-ureteral. Las válvulas uretrales son siempre obstructivas desde dentro hacia fuera [20].

La urografía intravenosa valora las alteraciones morfológicas y funcionales del aparato urinario superior secundarias a la obstrucción. La ecografía renal valora muestra el grado de dilatación, así como el espesor de la cortical renal [20].

El tratamiento en el caso de los neonatos con alteraciones severas es proceder a la estabilización corrigiendo el distrés respiratorio, la sepsis, la deshidratación y las anomalías hidroelectrolíticas.

Junto a ello es la inserción inmediata de una sonda uretral que permita el libre drenaje vesical. En ocasiones el decúbito del catéter uretral destruye los pliegues mucosos de las válvulas [20].

Una vez estabilizado el paciente (creatinina igual o menor de 0,8 mg/dl) con su catéter uretral se puede proceder al tratamiento quirúrgico de la obstrucción. Puede consistir en la simple electrocoagulación de los pliegues valvulares o la resección transuretral (RTU) realizando un corte a las 12 horas, así como en la base de las hojuelas a las 4 y a las 8 horas [20].

Las derivaciones urinarias están indicadas en el caso de que tras 12-15 días de sondaje la creatinina se mantenga por encima de 0,8 mg/dl o los que presentan muy mal estado general con sepsis e insuficiencia renal. Se pueden realizar ureterostomías, pielostomías o vesicostomías. Normalizada la función renal y la situación general se procede a la desderivación y a la resección de las válvulas. La disfunción vesical severa a pesar de la resección de las válvulas puede exigir el tratamiento con anticolinérgicos, cistoplastias de aumento y los cateterismos uretrales [20].

Otras malformaciones uretrales infrecuentes

Válvulas de uretra anterior

Son diez veces menos frecuentes que las válvulas de uretra posterior. Por lo general se trata de divertículos uretrales congénitos que se llenan de orina durante la evacuación vesical por debajo del cuerpo esponjoso adelgazado. Se pueden localizar en cualquier porción de la uretra siendo los menos frecuentes en la uretra peneana [20].

La etiología puede ser debida a un cierre o fusión incompleta de la placa uretral o por un desarrollo focal incompleto del cuerpo esponjoso que permite la hernia de la mucosa uretral por un soporte inadecuado [20].

Su comportamiento es obstructivo con un cuadro clínico similar al de las localizaciones posteriores por lo que la actuación es similar. Puede llegar a la insuficiencia renal en 22% de los casos. El diagnóstico se realiza por medio de la cistouretrografía miccional, al igual que en las estenosis idiopáticas de uretra posterior – meato uretral (figura 2) (CUMS) [18]. La ecografía muestra el grado de repercusión sobre el aparato urinario superior, así como el espesor del parénquima renal. También los estudios isotópicos renales informan

sobre la función renal. El tratamiento habitual es la electrocoagulación endoscópica y en caso de divertículos grandes la diverticulectomía [20].



Figura 2. Cistografía en mujer de 18 años con estenosis idiopática de uretra distal - meato uretral con ectasia de uretra posterior (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Quistes del conducto de las glándulas de Cowper (siringocele)

Puede adoptar formas mínimas, perforarse en la uretra por un orificio espontáneo, imperforarse y aparecer como un quiste submucoso que protruye sobre la uretra y finalmente romperse y visualizarse membranas. Pueden ser asintomáticos o dar clínica de uretrorragia, disuria, micción difícil, goteo post miccional. En algunos casos se pueden presentar como una masa en el periné. El tratamiento, cuando son sintomáticos, es el «destechamiento» endoscópico [18-20].

Megalouretra

Se trata de la dilatación no obstructiva de la uretra peneana. Anomalía infrecuente debida a un desarrollo anormal del cuerpo esponjoso (forma escafoidea) y en ocasiones de los cuerpos cavernosos y esponjoso (tipo fusiforme). Puede

asociarse a otras malformaciones como el síndrome de Prune-Belly [21, 22].

Clínicamente el pene aparece alargado y blando, con piel redundante con el glande desplazado dorsalmente. Puede haber goteo postmiccional. El tratamiento consistirá recortando el exceso de uretra ventral y confección de una neouretra [21, 22].

Estenosis uretral congénita

Suelen localizarse en la uretra posterior en la unión de la uretra bulbar con la uretra membranosa que procede del seno urogenital. La estenosis se produce porque la unión no está bien alineada y no se canaliza por completo. Causan oligohidramnios, hidroureteronefrosis bilateral y distensión vesical. El diagnóstico es por medio de la uretrografía y la CUMS para evaluar la longitud y la localización de la estenosis. El tratamiento es por medio de la vesicostomía [20].

Relativamente más frecuente es la estenosis del meato uretral externo en «punta de alfiler» causando dificultad para la micción. Puede producir uretrorragia o gotas de sangre en los pañales cuando se produce una meatitis ulcerada. Se trata por medio de la meatotomía quirúrgica [21, 22].

Divertículos uretrales

De presentación rara. La mayoría de los diagnósticos se realizan en la infancia, debido a infecciones urinarias a repetición, síntomas obstructivos urinarios bajos, aumento del tamaño uretral en la exploración física y vejiga de esfuerzo con o sin reflujo secundario [20].

2. PENE

2.1. FIMOSIS

Se define como la incapacidad fisiológica para retraer el prepucio. En el momento del nacimiento existe una fimosis fisiológica. Durante los 3-4 primeros años de la vida, a medida que el pene crece y ayudado por las erecciones intermitentes del mismo, el prepucio se vuelve completamente retráctil. Hacia el tercer año de la vida el 89% de los prepucios son retráctiles y sólo se presenta en 8% en niños entre 6 y 7 años y en 1% en los mayores de 16 años. El diagnóstico es clínico [18, 24, 25].

Manejo

La retracción forzada temprana no está indicada debido a que puede crear adherencias que provoquen una fimosis secundaria. En los niños de 4-5 años con fimosis y balanitis o balanopostitis está indicada la aplicación de corticoides tópicos 3-4 veces al día durante 6 semanas resolviéndose 2/3 de los casos [18, 25].

La circuncisión tiene la ventaja de obtener un resultado rápido y estético si bien puede presentar recurrencias. Las indicaciones absolutas del procedimiento son [18].

- Fimosis secundaria.
- Fimosis primaria persistente (que no responda a tratamiento conservador).
- Fimosis primaria asociada a complicaciones (balanopostitis o ITU recurrentes).
- Pacientes que asocien anomalías del tracto urinario.

2.2. PARAFIMOSIS

Se caracteriza por un prepucio retraído con el anillo de constricción localizado a nivel del surco balanoprepucial, lo que impide el desplazamiento del prepucio sobre el glande. Se trata mediante manipulación, creación de una hendidura dorsal o circuncisión [25].

2.3. QUISTES PENEANOS

Lo más frecuente es el acúmulo de restos epiteliales y esmegma debajo de un prepucio no retráctil. Los quistes de inclusión epidérmicos pueden originarse después de una cirugía peniana (circuncisión, reparación de hipospadias), debido a la presencia de islotes de epitelio dentro del tejido subcutáneo. En otras partes existen pequeños quistes epidérmicos congénitos a lo largo del rafe medio, cuerpo peneano o glande. Se tratan con simple extirpación [25].

2.4. PENE PALMEADO

Resulta cuando la piel escrotal se extiende hacia la región ventral del pene. Puede ser de origen congénito o adquirido después de cirugía peniana que ha resecao excesivamente la piel ventral del pene [25].

El tratamiento quirúrgico puede ser con un corte transversal que separa el pene del escroto y se cierra en forma vertical. En otras ocasiones se realiza un corte circunferencial a 1,5 cm proximal al surco coronario y se transfieren colgajos de Byars a la superficie ventral del pene extirpándose la piel sobrante. El escroto se ancla a la base del pene para evitar las recidivas [25].

2.5. PENE OCULTO

Es un pene normalmente desarrollado pero enterrado en el panículo adiposo suprapúbico. Puede ser de origen congénito por inelasticidad del dartos lo que impide el normal deslizamiento de la piel del pene sobre los planos profundos. Incluye las entidades de pene sepultado, pene atrapado y la membrana peniana. Para corroborar una longitud normal [25].

El tratamiento puede ser con liposucciones de la grasa prepúbica combinándose con el desplegamiento del prepucio y usado para cubrir el defecto ventral. En ocasiones debe seccionarse el ligamento suspensorio del pene para conseguir una mayor longitud y alargamiento del pene [25].

2.6. MICROPENE

Debe medirse desde la base hasta el extremo del glande. Se considera micropene el que se aparta 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media para la edad. La causa puede ser por hipoplasia de los cuerpos cavernosos. Se acompaña con frecuencia de testículos pequeños y no descendidos [25, 26].

Una vez que se ha producido la diferenciación de los genitales masculinos alrededor de la 12ª semana, es durante el segundo y tercer trimestre cuando tiene lugar el creamiento del pene por el estímulo de los andrógenos fetales. Por ello el micropene es el resultado de una anomalía hormonal después de la 14 semana de gestación [25, 26].

Las causas pueden ser varias [26]:

- Hipogonadismo hipogonadotrófico: Es la causa más frecuente y se debe a una disfunción hipotalámica donde existe déficit de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), como el síndrome de Kallman, Prader-Willi, etc.

- Hipogonadismo hipergonadotrope (fallo testicular primario): En estos casos no existe producción de testosterona a pesar de una correcta estimulación por la HCG. Ejemplos son las disgenesias gonadales o síndrome de los testículos rudimentarios.
- Idiopáticas.
- Defectos cromosómicos mayores: síndrome de Klinefelter.

El estudio etiológico del micropene comprende: Cariotipo, evaluación de la función testicular mediante la determinación de testosterona antes y después de la estimulación con HCG, estudios de la morfología (RN) y función hipofisaria y tiroidea. El tratamiento es a base de terapia con andrógenos en ciclos cortos para no afectar la maduración esquelética [25, 26].

2.7. TORSIÓN DEL PENE

Se trata de un defecto de rotación del cuerpo del pene, casi siempre rotado en sentido antihorario (hacia el lado izquierdo). El pene suele ser de longitud normal, puede asociar hipospadias, incurvación peniana y otras malformaciones. La etiología puede deberse a una disposición anormal de la piel del cuerpo del pene [25].

La corrección estética no resulta necesaria si la rotación es menor de 60-90° desde la línea media. El tratamiento quirúrgico debe movilizar la base del pene y corregir la rotación con puntos laterales en el lado opuesto a la dirección de la rotación anormal y fijarlos a la sínfisis del pubis [25].

2.8. CURVATURA LATERAL Y DORSAL DEL PENE

Incidencia al nacimiento de 0,6%. La curvatura lateral se debe a una asimetría de los cuerpos cavernosos por detención del crecimiento durante la embriogénesis acompañada de un meato ortotópico. Suele pasar desapercibida hasta que años más tarde se evidencia durante la erección. En la mayoría de los casos es ventral (48%), seguida de lateral (24%), dorsal (5%), y una combinación de ventral y lateral (23%) [18].

Una curvatura de > 30° se considera clínicamente significativa, a > 60° puede interferir con una relación sexual satisfactoria. Una técnica quirúrgica correctora es la corporoplastia tipo

Nesbit la cual tiene como riesgo post operatorio el acortamiento del pene por 2,5cm en promedio dependiendo del grado inicial de la curvatura. Recientemente una técnica distinta ha sido introducida con resultados prometedores que permite corregir ciertos grados de curvatura sin acortamiento o riesgo de disfunción eréctil post quirúrgica [18].

2.9. LINFEDEMA GENITAL

Trastorno desfigurante donde el drenaje linfático está comprometido, causando una tumefacción progresiva del pene o escroto. Puede ser esporádico (85%) o hereditario (15%). EL 80% de los pacientes manifiestan la enfermedad en la pubertad [25].

El tratamiento inicial consiste en observación, pero termina siendo quirúrgico si el linfedema mantiene su gravedad o empeora. En éste, se debe reseca todo el tejido comprometido entre la piel y la fascia de Buck [25].

2.10. AFALIA

Es el resultado de un fallo en el desarrollo del tubérculo genital. Baja incidencia: 1/ 30 millones de nacimientos. El ano se encuentra desplazado hacia delante y la uretra desemboca cerca del margen anal o incluso en el recto. El cariotipo es normal (46,XY) con un escroto bien desarrollado y testículos descendidos, pero con ausencia del cuerpo del pene [25].

Es frecuente que se acompañe de otras anomalías genitourinarias (RVU, riñón en herradura, agenesia renal, ano imperforado, y malformaciones musculoesqueléticas y cardiopulmonares [25].

Anteriormente se acostumbraba a la reasignación de sexo con orquiectomía y genitoplastia feminizante, pero algunos de estos pacientes tienen una identidad masculina a pesar de la reconstrucción debido a la impronta esteroidea intrauterina o postnatal por lo que actualmente se recomienda un abordaje multidisciplinario que incluya cariotipo, RM para valorar malformaciones asociadas y la valoración completa a cargo de especialistas en genitales ambiguos para realizar la técnica de reconstrucción peniana a partir de

colgajo antebraquial (técnica más aceptada hasta la fecha) [25, 27].

2.11. DUPLICACIÓN PENEANA

Malformación muy poco frecuente (1/ 5 000 000) que puede ser desde un pequeño pene accesorio hasta una duplicidad completa. Puede acompañarse de dos cuerpos cavernosos y una uretra para cada pene. Lo habitual es que uno de los penes sea más rudimentario y sea el extirpado. En caso de duplicidad uretral completa puede anastomosarse a la uretra del otro pene [25].

3. ESCROTO Y TESTÍCULOS

3.1. TRASPOSICIÓN PENEOSCROTAL

Puede ser debida a una alteración en la emigración y desplazamiento de los pliegues labioescrotales. Las formas incompletas se han denominado escroto bífido. Es frecuente la asociación con hipospadias perineales, escrotales o penoescrotales en el 80% de los casos. El tratamiento quirúrgico incluye la corrección de las anomalías congénitas acompañantes como el hipospadias y la escrotoplastia la cual consiste en circunscribir las porciones superiores de cada mitad de la región vertical del escroto y extender estas incisiones en dirección lateral para incluir al menos la mitad del escroto [25].

3.2. ESCROTO ECTÓPICO

Se trata de una posición anómala de un hemiescroto a lo largo del canal inguinal por un defecto en la formación del gubernaculum con alteración de la emigración de los pliegues labioescrotales. Suele asociarse a otras anomalías como criptorquidia, hernia inguinal y alteraciones del aparato urinario superior homolateral [25].

A los pacientes se les debe realizar estudios de diagnóstico por imágenes de las vías urinarias superiores mediante ecografía. El tratamiento es la escrotoplastia y la orquidopexia a realizarse entre los 6-12 meses o antes si se planifica otra cirugía para corregir malformaciones asociadas [25].

3.3. ESCROTO HIPOPLÁSICO

Desarrollo insuficiente de uno o ambos lados del escroto. Habitual en niños con criptorquidia y en lactantes con genitales ambiguos. Su etiología se piensa se debe a la ausencia de la eminencia gubernacular de los pliegues labioescrotales [25].

3.4. CRIPTORQUIDIA

Se define como la ausencia de uno o de ambos testículos de la bolsa escrotal correspondiente y se sitúan en el trayecto teórico normal del descenso. Se define como criptorquidia en sentido estricto a partir del primer año de vida porque hasta este momento el testículo puede descender espontáneamente [28].

Se trata de una de las anomalías más frecuentes del varón:

- Incidencia: 1-4,6% de los neonatos a término, 1,1-45% en pretérminos [18]. Pero después de los 9 meses la incidencia queda convertida en el 0,8%- 1% [28].
- Después del primer año no hay que esperar ya el descenso espontáneo testicular [28].
- Puede existir cierta predisposición familiar [28].
- En el 30% de los casos la situación es bilateral [18].

Aproximadamente el 80% de los testículos no descendidos son palpables. Cuando el testículo no es palpable (20%) durante la exploración clínica puede deberse a diversas circunstancias [18]:

- Testículo intrabdominal: 50%-60%.
- Anorquia: 20%.
- Testículo atrófico o rudimentario 30%.

Etiopatogenia

El descenso gonadal es un proceso complejo en el que median múltiples factores. Las causas de criptorquidia se relacionan con aquellos factores implicados en el descenso testicular [28-30].

– Factores endocrinos. Para que se produzca el descenso testicular es necesario la integridad del eje hipotálamo-hipofiso-testicular. En este sentido la criptorquidia se podría considerar como una endocrinopatía. Los andrógenos fetales promueven el descenso testicular. Un hipogonadismo hipogonadotropo podrá ser responsable del defecto con valores séricos bajos de LH y de

testosterona que impedirían un adecuado estímulo hormonal. El factor inhibitorio del Müller podría regular indirectamente el descenso testicular al evitar la persistencia de estructuras müllerianas de comportamiento obstructivo al descenso gonadal [28-30].

– Factores mecánicos. Se ha propuesto que la presión intrabdominal daría lugar a la formación de procesos vaginales y haría que el testículo fuera empujado fuera del abdomen y atravesara el conducto inguinal. Por otra parte, el gubernaculum es un factor importante en el descenso testicular al traccionar pasivamente del testículo durante su fase intrabdominal hasta hacer que alcance el escroto [28-30].

– El epidídimo. Se le ha considerado como un factor importante en el descenso testicular ya que el gubernaculum se inserta en el epidídimo. Son muy frecuentes las alteraciones epididimarias en los testículos mal descendidos [28-30].

Es importante recordar que no todo testículo no descendido es una criptorquidia [28]:

– **Testículo retráctil** (Browne, 1949) o «en ascensor» se trata de testículos completamente descendidos que se movilizan libremente entre el fondo del escroto y el conducto inguinal, permitiendo su descenso espontáneo o provocado a su normal localización escrotal pudiendo permanecer en este lugar durante un cierto período de tiempo. Representa el 50% de los testículos no descendidos. Son consecuencia de un reflejo cremastérico exagerado junto con un defecto de la inserción del polo inferior del testículo en el escroto [18, 28].

– En estas circunstancias no existen lesiones testiculares por lo que tienen un buen pronóstico en cuanto a la fertilidad. Si embargo son propensos a sufrir torsiones sobre su eje vascular y hasta un tercio de ellos puede ascender y no volver a descender [18, 28].

– **Testículo ectópico:** Es aquel que se sitúa fuera del camino normal del descenso testicular. Representa el 1-12% de los testículos no descendidos. Los testículos completan su emigración abdominal con normalidad, pero una vez que han atravesado el conducto inguinal se desvían a otra localización diferente por debajo del anillo inguinal superficial [18, 29, 30].

Se relaciona con el desarrollo del gubernaculum testis y sus cinco ramas, ya que cada una

de estas cinco ramas se dirige hacia los lugares principales de la ectopia testicular: el periné, el conducto femoral, el saco inguinal superficial, el área suprapúbica y el escroto contralateral (la más infrecuente). La localización más frecuente es la llamada de Dennis-Browne por la que el testículo se localiza en un repliegue subcutáneo localizado por debajo de la fascia de Scarpa, sobre la aponeurosis oblicua externa y situada por debajo y por fuera del anillo inguinal [28-30].

Se aconseja el tratamiento quirúrgico precoz (6 meses de edad), dado que después de esta edad el testículo rara vez desciende y para evitar el daño de la espermatogénesis por la posición extraescrotal [18, 31].

Agenesia testicular. Es la ausencia verdadera del testículo. Puede ser unilateral (monorquia, 4% de los testículos no descendidos) o bilateral (anorquia 1%). Más frecuente en el lado izquierdo [18, 28]. La causa etiológica posible más frecuente es la vascular representada por la torsión intraútero. Otras causas serían cualquier fallo durante el desarrollo embrionario de la gónada [30].

- **Testículo evanescente** o desaparecido o síndrome de regresión testicular y se refiere a la desaparición de un testículo que previamente había existido. Es necesario identificar los vasos gonadales, así como el deferente para poder diagnosticar el testículo desaparecido. En el 4-20% de los casos existe un remanente testicular al final del cordón espermático. Resulta difícil diferenciarlo de la agenesia testicular. Puede ser debido a una obstrucción vascular durante el descenso testicular [30].
- **Testículo ascendido.** Es aquel testículo que ha completado su descenso en los primeros meses después del nacimiento y posteriormente asciende. Parece ser debido a un fallo en la regresión del conducto peritoneovaginal con elongación del deferente y de los vasos gonadales [29, 30].

Anomalías asociadas a la criptorquidia

Especialmente en las criptorquidias intrabdominales, las anomalías genitourinarias son más frecuentes que en la población normal. Pueden ser [29]:

- Anomalías epididimarias, entre el 23-86% de los casos.
- Hipospadias.

- Persistencia del conducto peritoneo-vaginal, 50-63%, asociado o no a la presencia de una hernia inguinal indirecta.
- Anomalías renales y de las vías urinarias (3% malformaciones mayores).
- Escroto hipoplásico o alteraciones vasculares del cordón espermático.
- Microgenitosomía (1%, investigar síndromes intersexuales).

Histopatología [30]:

- Defectos de la espermatogénesis (75% de todos los casos).
- Cambios degenerativos en las células de Leydig y de Sertoli.
- Disminución del diámetro tubular medio con distintos grados de degeneración tubular.
- Presencia variable de fibrosis intersticial.

Los cuadros patológicos pueden variar entre una hipoplasia germinal leve (20-30% de los casos) hasta hipoplasias germinales moderadas o graves en relación con la edad, uni o bilateralidad o la localización de los testes mal descendidos [28].

Las alteraciones histopatológicas se hacen evidentes entre el primer y segundo año en especial la hipoplasia de las células germinales. Estas alteraciones son más frecuente e importantes en los casos de bilateralidad y localización intrabdominal [28].

Por otra parte, no es bien conocido si las anomalías histológicas observadas en el testículo no descendido son producidas por un defecto primario o son consecuencia de la criptorquidia [28].

Diagnóstico

La presentación clínica del testículo criptorquídico puede adquirir diversas formas [28]:

- Consulta por el paciente o sus familiares ante la ausencia de una o ambas gónadas.
- Hallazgo fortuito en el curso de una exploración general.
- Durante el estudio y tratamiento de una hernia inguinal.
- Torsión de un teste no descendido.
- En la consulta de Andrología en el estudio por infertilidad (5-7% de los varones infértiles).
- En el curso de estudios clínicos para encontrar el origen inicial neoplásico de una enfermedad metastásica sistémica.

La exploración clínica recorre la bolsa escrotal y la zona inguinal. Al mismo tiempo se exploran la posibilidad de otras anomalías acompañantes

(hernia inguinal en el 60% de los casos), hipospadias y microgenitosomía [30].

Como prueba de imagen la ecografía es útil en el caso de testículo intracanalicular. La presencia de adenopatías inguinales puede arrojar un resultado falso positivo, que puede descartarse con el eco-Doppler color. Otras técnicas de localización son la TC y la RMN, indicadas en casos muy seleccionados [18, 28].

La exploración laparoscópica para identificar un testículo intrabdominal fue indicada en España por primera vez por Pedro Páramo [28].

Complicaciones

Las alteraciones histopatológicas que aparecen en el testículo criptorquídico y las complicaciones derivadas de esta situación justifican las principales indicaciones para su tratamiento. Las complicaciones más importantes son [28, 29]:

- Infertilidad. El 5% de los varones que consultan por infertilidad presentan criptorquidia o la han tenido previamente.

- El testículo criptorquídico tiene inicialmente una proporción normal de células germinales, y este patrón se va alterando progresivamente con el transcurso del tiempo de forma que a la edad de 2-3 años hasta el 25-40% de estos niños no tratados presentan una grave alteración de la espermatogénesis y serán infértiles. Ello sugiere la necesidad de un tratamiento precoz entre el primer y el segundo año de la vida. Peor pronóstico en cuanto a la fertilidad tiene las criptorquidias bilaterales y las localizaciones intraabdominales.

- Cáncer testicular. El riesgo de padecer cáncer testicular en los pacientes criptorquídicos se cifra en unas 20-46 veces superior al de la población normal. Es mayor el riesgo en las formas bilaterales y localización intrabdominal.

- Otras complicaciones: Mayor riesgo de torsión por deficiente fijación del testículo a la bolsa y por la presencia de alteraciones anatómicas entre el testículo y su mesenterio tal como la excesiva separación entre testículo y epidídimo con un mesorquio muy largo. El riesgo es del 5% al 10% y con más frecuencia en la pubertad. La hernia inguinal asociada es otra complicación.

Tratamiento

El objetivo del tratamiento del testículo no descendido es situar al testículo en la bolsa escrotal para [28]:

- Mejorar la fertilidad.
- Mejorar la accesibilidad frente a la posibilidad de una patología neoplásica testicular.
- Corregir una posible hernia asociada.
- Evitar el trauma psicológico de «bolsa escrotal vacía».
- Reducir el riesgo de torsión y traumatismo del testículo.

Hay dos posibilidades: Tratamiento médico y tratamiento quirúrgico [18].

Tratamiento médico

Toma en consideración que la principal causa del testículo no descendido son alteraciones del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal. El objetivo del tratamiento es inducir el descenso testicular y estimular la producción y maduración de las células germinales para lo cual se han utilizado varias hormonas y combinaciones de estas [30].

El tratamiento hormonal está especialmente indicado en la criptorquidia bilateral y para los testículos cercanos del escroto, así como para los testículos retráctiles que no acaban de fijarse al escroto. Las contraindicaciones son las ectopias testiculares, la hernia inguinal asociada, la cirugía previa en la región inguinal y la presencia de signos puberales. Los resultados son muy variables (10-20% de los casos) [30, 31].

Se han utilizado:

- Gonadotropina coriónica humana (HCG): 1,5-3 UI por Kg vía intramuscular, tres veces por semana ó 500 UI semanalmente durante cinco semanas en los niños alrededor del año de vida. En los niños menores de 6 años se usan dosis de 1500 UI con el mismo protocolo anterior [18, 31].

- Hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Se usa en aerosol nasal y puede combinarse con HCG. Dosis de 1,2mg/día dividido en 3 dosis, por 4 semanas. Tasa de éxito varía de 9-60%. [18].

- Este tratamiento tiene como efectos secundarios el eritema y aumento de la pigmentación escrotal, inducción de vello púbico y crecimiento peniano [18].

Tratamiento quirúrgico

Debe realizarse en el año siguiente a los 6 meses de edad. Puede constituir el tratamiento de elección debido a la escasa eficacia del tratamiento hormonal cuyos objetivos son [18, 29, 30]:

- Adecuada movilización del testículo y del cordón espermático.
- Reparación de la hernia asociada.
- Creación de una bolsa superficial (dartos) dentro del hemiescrotal y fijación del testículo.

En el caso de que el testículo sea palpable la incisión debe abordar en más o menos extensión el conducto inguinal entre ambos anillos inguinales para realizar la liberación del cordón espermático separándolo del peritoneo y cerrar el saco de una hernia inguinal indirecta cuando esta existe. Si el testículo no es palpable la exploración quirúrgica puede ampliarse al espacio retroperitoneal o a la cavidad abdominal [18, 29, 30].

En ocasiones es necesario practicar la orquidopexia en etapas con sección vascular (Bevan 1899 y Fowler y Stephens 1959). La ligadura de la arteria espermática interna permitiría el aporte vascular correcto al testículo a través de la arteria deferencial y arterias cremastéricas al mismo tiempo que permite obtener longitud adicional para la movilización testicular [30].

3.5. OTRAS ANOMALÍAS TESTICULARES

– La agenesia testicular es la ausencia congénita de uno (monorquia) o de los dos testículos (anorquia) [30].

– Poliorquia. Es la presencia de un tercer testículo y se debe a una división de la cresta gonadal durante el estadio indiferente. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo con los tumores para testiculares (lipomas y liposarcomas de cordón espermático) [30].

– Sinorquia, consiste en la fusión de ambos testículos en posición extraescrotal. Apenas se han publicado 20 casos y se asocian a otras malformaciones congénitas como las sínfisis renales, la agenesia renal y malformaciones óseas y neurológicas [29, 30].

3.6. PATOLOGÍA DEL CONDUCTO PERITONEO-VAGINAL

La mayoría de las hernias e hidroceles de la infancia proceden de una anomalía de la obliteración del conducto peritoneovaginal [30].

Los testículos aparecen inicialmente en el abdomen para alcanzar la bolsa escrotal en el último trimestre del embarazo. En el descenso

arrastran un repliegue peritoneal, por el que se rodean, y que en un futuro constituirá la vaginal testicular. Por lo tanto, existe una comunicación directa entre la cavidad vaginal testicular y la cavidad peritoneal constituyendo el conducto peritoneovaginal el cual se cerrará desde el anillo inguinal interno hasta el escroto alto poco después del nacimiento. Obliterado este conducto se forma una cavidad virtual en el escroto rodeando al testículo y parte del epidídimo: la cavidad vaginal [30-33].

La anormal persistencia del conducto peritoneo-vaginal determina, según el grado y el tipo de comunicación, la aparición de cuatro situaciones:

– Hernia inguinal. Suelen ser indirectas y completas es decir el saco herniario llega al escroto y puede contener asas de intestino delgado, omento, vejiga y estructuras genitales. Deben repararse precozmente para evitar complicaciones como la estrangulación o el daño testicular por compresión [29].

– Hidrocele comunicante, hidrocele simple y quiste de cordón. Lo más frecuente es el hidrocele comunicante (6% de los varones nacidos a término). En el 80% de los casos se resolverá espontáneamente por lo que la actitud debe de ser conservadora [34].

3.7. ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE CONDUCTOS DEFERENTES, EPIDÍDIMOS Y VESÍCULAS SEMINALES

Alrededor de la 7ª semana de la embriogénesis ureteral se separa del conducto de Wolff. Si la alteración se produce antes de este momento las anomalías congénitas genitales se asociarán a anomalías congénitas renoureterales (agenesia, displasias) [35].

Podemos encontrar las siguientes circunstancias:

Anomalías de los conductos deferentes

– Ausencia bilateral: 1-2% de los varones infértiles. Puede asociarse a anomalías renoureterales (14-21%). Las vesículas seminales están presentes en la mitad de los pacientes [35].

– Ausencia unilateral: Muy poco frecuente (0,06-1%). Es la anomalía más frecuente de los deferentes. Habitualmente se asocia a agenesia de la vesícula seminal correspondiente [35].

– Otras anomalías de los deferentes: Ectopia, duplicación, divertículo, aplasia segmentaria, etc. [35].

Anomalías epididimarias

– Agenesia de epidídimo: Se asocia a la agenesia deferencial [35].

– Quistes epididimarios: Se producen por la dilatación de un conducto eferente. Es difícil saber si son congénitos o adquiridos [35].

– Defectos de la unión epidídimo-testicular: Aparecen en el 23% de las criptorquidias. Lo más

frecuente es que exista separación del testículo y del epidídimo por la presencia de un mesorquio demasiado largo (favorece las torsiones) [35].

– Los vestigios aberrantes del conducto de Wolff pueden aparecer en el epidídimo como una hidátide sobre la cabeza del epidídimo (no confundir con la hidátide pediculada de Morgagni que aparece en la parte superior del testículo y es un resto del conducto de Müller, figura 3). El paradídimo u órgano de Giralés es otro resto del conducto de Wolff que se fija en la cola del epidídimo [35].

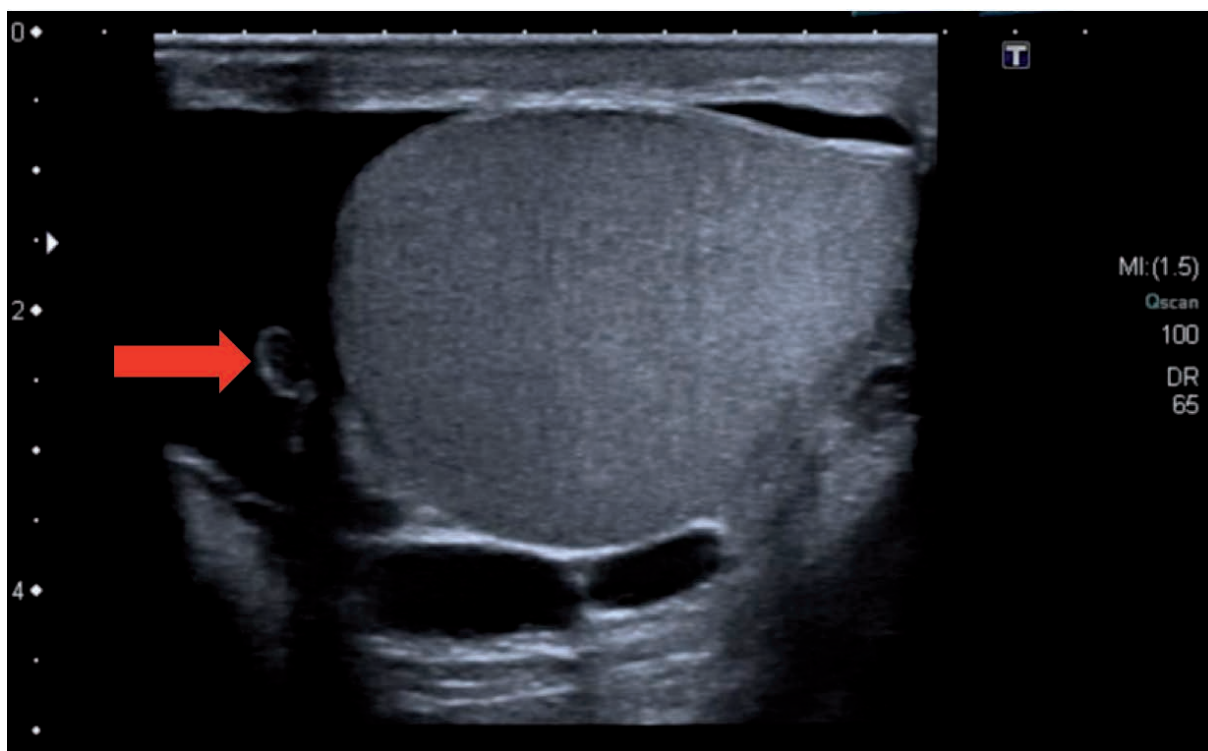


Figura 3. Ecografía escrotal: hidátide de Morgagni en testículo izquierdo en varón de 60 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Anomalías de las vesículas seminales

– Agenesia: Se asocia a la agenesia del deferente [35].

– Hipoplasia: Se asocia a otras alteraciones del conducto de Wolff (en especial la agenesia deferencial) [35].

– Fusión de las vesículas seminales [35].

– Quistes: Generalmente son un hallazgo casual, pero en ocasiones por su tamaño pueden comprimir la vejiga o desplazar el cuello vesical [35].

Quistes genitales

– Quistes del utrículo prostático: El utrículo resulta de la fusión en la línea media de los

conductos de Müller pudiendo llegar a ser profundo con formación de amplias dilataciones y divertículos, y en ocasiones dar lugar a quistes que se extienden hacia arriba entre las vesículas seminales, debajo de la base vesical. Por la distensión y la compresión el quiste utricular puede comprimir y desplazar el cuello vesical con fenómenos obstructivos sobre el mismo [35].

Estas anomalías del utrículo prostático acompañan al hipospadias severo como asociación de hipoandrogenización ya que el utrículo prostático representa al «útero masculino». El diagnóstico se hace por uretroscopia con cateterismo y administración directa de contraste. El tratamiento es la exéresis por vía perineal [35].

– Quistes del conducto de Gartner: Se trata de restos wolffianos en el sexo femenino [35].

3.8. CAUSAS DE AUMENTO DE VOLUMEN ESCROTAL NO NEOPLÁSICAS

Varicocele

Dilatación anormal de las venas testiculares en el plexo pampiniforme causada por reflujo venoso. Inusual en menores de 10 años, más frecuente a inicios de la pubertad. Incidencia en la adolescencia y adultez de 14-20%. Más común en el lado izquierdo (78-93% de los casos). Esta entidad se desarrolla durante el crecimiento acelerado del cuerpo que lleva a un mayor flujo hacia los testículos, sumado a factores genéticos y anomalías anatómicas que condicionan el mal drenaje por parte de las venas espermáticas internas hacia la vena renal [18].

Clasificación [18]:

Grado I: Valsalva positivo (palpable únicamente con maniobra de Valsalva).

Grado II: palpable.

Grado III: visible (a distancia).

Diagnóstico

Examen clínico con medición testicular, ecografía Doppler color y test de estimulación hormonal (hormona liberadora de la hormona luteinizante) para descartar cambios histopatológicos [18].

El tratamiento consiste en la varicolectomía, posterior a la cual aún pueden presentarse problemas de fertilidad en 20% de los adolescentes. La tasa de recurrencia es usualmente de 10% [18].

Indicaciones para varicolectomía [18]:

- Asociación a testículos pequeños.
- Varicocele bilateral palpable.
- Calidad de esperma patológica.
- Varicocele sintomático (dolor).

Hidrocele

Colección de fluido entre las capas parietal y visceral de la túnica vaginal del testículo. En el hidrocele primario la etiología se atribuye a la obliteración incompleta del proceso vaginal del peritoneo lo cual permite el paso de vísceras abdominales o sólo de líquido peritoneal dependiendo de la extensión de este. El hidrocele secundario puede ser posterior a un traumatismo menor, torsión testicular, epididimitis, ligadura de vasos linfáticos en cirugía de varicocele que provocan un imbalance entre la secreción y reabsorción del líquido entre estas dos capas [18].

Diagnóstico: clínico (aumento de volumen testicular fluctuante relacionada a la deambulación, transluminación positiva) acompañado de ecografía testicular simple o ecografía Doppler (sensibilidad 100% para lesiones intraescrotales) [18].

Tratamiento: observar durante los primeros 12 meses de edad dado que la tendencia es a la resolución espontánea. Si persiste luego de esta edad, está indicada la cirugía de ligadura del conducto peritoneo vaginal [18].

Quiste de cordón

El quiste de cordón es la persistencia de una pequeña parte del CPV lleno de líquido. Es una tumoración líquida, que translumina, móvil, no reductible, indolora, sin variación de volumen, que se localiza en el cordón espermático. Se produce por haberse ocluido el conducto peritoneo-vaginal por encima y por debajo del quiste. Su evolución natural es la desaparición espontánea [36].

Quiste del epidídimo

Estructuras quísticas simples anecogénicas que pueden palparse y que generalmente son de hallazgo incidental al realizar una ecografía. Puede deberse a un ambiente hormonal alterado debido a una relación con la exposición al dietilstilbestrol. Suelen ser de resolución espontánea [30].

Escroto agudo

Constituye una emergencia pediátrica urológica, más comúnmente ocasionada por torsión testicular o de apéndice testicular (hidátide sésil de Morgagni en 90% de los casos) o orquiepididimitis (90% de los casos entre estas entidades). El diagnóstico se hace mediante anamnesis, examen físico y estudio eco-Doppler. La edad del paciente, horas de evolución del cuadro, si el comienzo fue brusco o insidioso, antecedente traumático o no, síndrome miccional acompañante o fiebre, sintomatología vagal acompañante y la existencia de condiciones patológicas previas, como hernia inguinal o varicocele [19, 36].

En general, la duración de los síntomas es más corta en la torsión testicular (69% 12 horas) y la torsión de los testículos del apéndice (62%) en comparación con la epididimitis (31%). Si se examina en el inicio de la patología también hay diferencias en la ubicación del dolor que puede conducir al diagnóstico. En la epididimitis aguda el epidídimo es sensible al tacto, mientras que los

pacientes con torsión testicular son más propensos a tener dolor testicular, y los pacientes con torsión del apéndice testicular sienten sensibilidad aislada del polo superior del testículo [18].

Una posición anormal (horizontal) del testículo es más frecuente en torsión testicular que epididimitis. Si hay ausencia del reflejo cremastérico es indicativo de torsión testicular con una sensibilidad del 100% y 66% de especificidad. La elevación del escroto puede reducir las molestias en epididimitis, pero no en la torsión testicular. La fiebre ocurre con mayor frecuencia en la epididimitis (11-19%). El signo clásico del «punto azul» se haya en 10-23% de los pacientes con torsión del apéndice testicular [18].

El diagnóstico ha de confirmarse por ecografía Doppler (figura 4), muy útil para evaluar el escroto agudo, con 63,6-100% de sensibilidad y 97-100% de especificidad un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 97%. La ecografía de alta resolución tiene una sensibilidad de 97,3% y especificidad de 99% en torciones del cordón espermático [18].

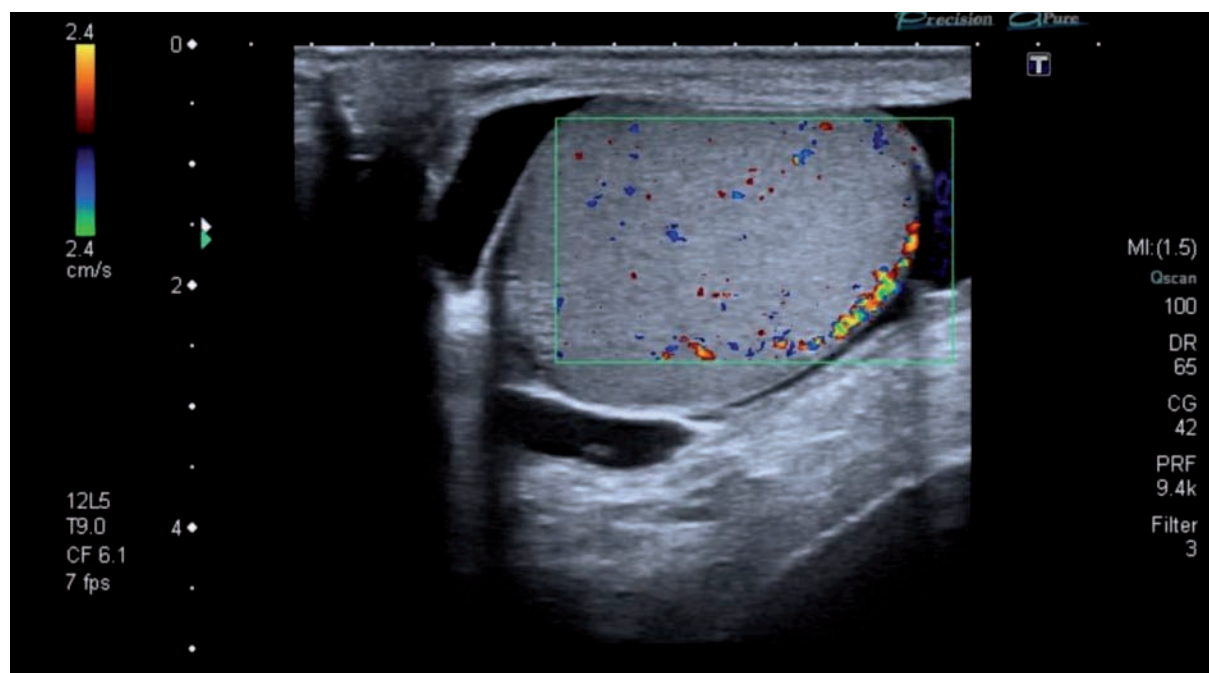


Figura 4. Eco-doppler escrotal: se observa vascularización en testículo izquierdo normal en varón de 28 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Manejo

Epididimitis: suele ser autolimitada y con tratamiento de soporte (reposo con la menor movilidad posible y analgesia) sana sin secuelas. En los niños prepúberes, la etiología generalmente no está clara, con una patología subyacente en aproximadamente el 25% de los casos. El cultivo de orina suele ser negativo y, a diferencia de los niños mayores, una enfermedad de transmisión sexual es muy rara. El tratamiento con antibióticos, aunque a menudo se inicia, no está indicado en la mayoría de los casos a menos que el análisis de orina y el cultivo de orina muestre una infección bacteriana [18].

Torsión testicular: La detorsión manual de los testículos se realiza sin anestesia. Inicialmente debe hacerse por rotación hacia afuera del testículo a menos que el dolor aumente o si hay una resistencia obvia. Es exitosa si se presenta alivio de todos los síntomas y hallazgos normales en el examen físico inmediatamente. De lo contrario se corrige quirúrgicamente en las primeras 24 horas a partir del inicio de los síntomas, para garantizar la fertilidad [18].

Torsión de apéndice testicular: El eco-Doppler objetiva la presencia de flujo intratesticular normal y el apéndice testicular torsionado. Ante un diagnóstico claro, el tratamiento será conservador con analgesia y antiinflamatorios. La duda diagnóstica obliga a la exploración quirúrgica escrotal [36].

Otras causas de escroto agudo:

– **Hernias inguinoescrotales estranguladas:** de tratamiento quirúrgico inmediato ya que se relaciona a trastornos como obstrucción intestinal [37].

– **Hematocele:** (hidrocele reactivo sanguinolento secundario a hemorragia en la túnica vaginal, que puede estar relacionado con la rotura testicular. Se debe drenar y administrar antibiocioterapia [37].

– **Hematoma:** (hemorragia en escroto, cuyo tratamiento es conservador con compresas frías, elevación escrotal y analgésicos/antiinflamatorios. Puede precisar drenaje si su tamaño es grande) [37].

ANEXO ABREVIATURAS

CUMS: cistouretrografía miccional seriada
GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas

ITU: infección del tracto urinario
LH: hormona luteinizante
RM: resonancia magnética
RVU: reflujo vesicoureteral
TC: tomografía computarizada
UI: unidades internacionales

BIBLIOGRAFÍA

1. E, S., *Congenital bladder abnormalities*. Rev Urol, 2012. **14**(1-2): p. 38.
2. Frimberger D, K.B., *Anomalías vesicales en niños*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana México D.F. p. 3401-3409.
3. Nazer I, A.G., Sharief S, Hefni N, Ibrahim A, El-Desoky S, et al., *A case of urinary bladder agenesis and bilateral ectopic ureters: a case report*. BMC Urology, 2018. **18**: p. 83.
4. Okay S, G.I., Kaya M, Ozcakil E, *Cloacal dysgenesis sequence with bilateral renal agenesis, bladder agenesis, pulmonary hypoplasia and left choanal atresia: A case report*. Pediatr. Urol. Case Rep, 2020. **7**: p. 56-9.
5. D, T., *The embryology of persistent cloaca and urogenital sinus malformations*. Asian J Androl, 2020. **22**(2): p. 124-8.
6. Hsu J, S.M., Tang C, Karim A, Porsch R, Wong C, et al, *De novo mutations in Caudal Type Homeo Box transcription Factor 2 (CDX2) in patients with persistent cloaca*. Hum Mol Genet., 2018. **27**(2): p. 351-8.
7. Shrim A, P.T., Breech L, Dahan M, *Term delivery after in vitro fertilization in a patient with cloacal malformation*. J Obstet Gynaecol Can, 2011. **33**(9): p. 952-4.
8. Ren X, X.H., Li L, Diao M, Chen L, Zhou R, et al, *Single-Incision Laparoscopic-Assisted Anorectoplasty Versus Three-Port Laparoscopy in Treatment of Persistent Cloaca: A Midterm Follow-up*. J Laparoendosc Adv Surg Tech A, 2018. **28**(12): p. 1540-7.
9. Coomarasamy A, S.M., Davila G, Chan K, *Gynecologic and Obstetric Surgery: Challenges and Management Options 1ª edición*. 2016, United Kingdom: John Wiley & Sons.
10. Wong Y, T.Y., Pang K, Chan S, Chu W, *Robotic repair of congenital vesicovaginal fistula masquerading as a ureterocele in a 10-year-old girl*. Urol Case Rep, 2018. **20**: p. 48-50.
11. Penna F, B.P., Odeh R, Allen L, Farhat W, *Pediatric Laparoscopic Congenital Vesico-Vaginal Fistula Repair For Vaginal Agenesis*. J. Urol, 2016. **195**(4): p. 724.

12. Gearhart J, M.R., *Complejo extrofias-epispadias*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana: México D.F. p. 3347-3400.
13. Aldama F, Á.R., Santana R, Toledo E, García N., *Extrofia Vesical. Difícil y complicado tratamiento en el campo de la Urología y Ortopedia*. Revista Médica Electrónica, 2007. **29**(2).
14. C, M., *Urgencias quirúrgicas urogenitales*, in *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008. p. 477-491.
15. Elumalai G, A.B., «*Congenital Anomalies Of Urachus*». *Embryological Basis And Its Clinical Significance*. Elixir Embryology, 2017. **103**: p. 45676-46679.
16. Gollu G, K.G., Ates U, Turedi B, Khanmammadov F, Yagmurlu A, et al, *Laparoscopic management of urachal remnants in children*. J. Exp. Clin. Med, 2017. **34**(2): p. 89-92.
17. Macedo A, R.A., Ortiz V, *Hypospadias*. Curr Opin Urol, 2012. **22**(6): p. 447-52.
18. Radmayr C, B.G., Dogan H, Nijman J, Silay M, Stein R, et al, *EAU Guidelines on Paediatric Urology*, in *EAU Guidelines*. 2020, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
19. W, S., *Hipospadias*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana México D.F. p. 3524-3558.
20. A, C., *Válvulas uretrales posteriores*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana México D.F. p. 3411-3431.
21. Heikkilä J, H.C., Kyllönen L, Rintala R, Taskinen S, *Long-term risk of end stage renal disease in patients with posterior urethral valves*. J Urol, 2011. **186**(6): p. 2392-6.
22. Boualia SK, G.Y., Murawski I, Nadon R, Gupta IR, Bouchard M, *Vesicoureteral reflux and other urinary tract malformations in mice compound heterozygous for Pax2 and Emx2*. PloS One, 2011. **6**(6): p. 21529.
23. Masca A, I.L., Brânzaniuc K, *The prognosis of posterior urethral valves associated to vesicoureteral reflux in children*. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi, 2011. **115**(3): p. 793-800.
24. Peycelon M, P.B., Raquillet C, Boubnova J, Chouikh T, Grosos C, et al, *Abnormalities of the penis in boys*. Arch Pediatr, 2012. **19**(12): p. 1347-53.
25. J, P., *Malformaciones de los genitales externos masculinos*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana México D.F. p. 3560-3578.
26. Baradaran N, C.R., Stec A, Gearhart J, *Delayed primary repair of bladder exstrophy: ultimate effect on growth*. J Urol, 2012. **188**(6): p. 2336-41.
27. Carrillo J, G.M., Mosqueira C, *Afalia congénita: reporte de un caso y revisión de la bibliografía; de la patogenia a la reconstrucción fálica*. Rev Mex Urol, 2017. **77**(1): p. 71-8.
28. R, R., *Early orchiopexy to prevent germ cell loss during infancy in congenital cryptorchidism*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(12): p. 4358-61.
29. J, B., *Malformaciones del testículo y el escroto y su tratamiento quirúrgico*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana: México D.F. p. 3579-3618.
30. Diamond D, Y.R., *Diferenciación sexual normal y anormal*, in *Campbell Walsh. Urología 10ª edición*, N.A. Kavoussi L, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana México D.F. p. 3619-3649.
31. Backhaus B, M.S., *Therapy of cryptorchidism. Viewpoints for optimizing fertility*. Urologe A, 2003. **42**(9): p. 1265-70.
32. J, H., *Inguinal and scrotal disorders*. Surg Clin North Am, 2001. **86**(2): p. 371-81.
33. F, S., *Hydrocoele*. Trop Doct, 2001. **31**(2): p. 113-4.
34. Celayir A, A.U., Ciftlik H, Gürbüz A, Danişmend N, *A critical observation about the pathogenesis of abdominoscrotal hydrocele*. J Pediatr Surg, 2001. **36**(7): p. 1082-4.
35. Fujita M, G.T., Saiki S, Saiki S, *Seminal vesicle cyst associated with ipsilateral renal dysplasia and vena cava malformation: a case report*. Hinyokika Kyo, 2012. **58**(9): p. 511-4.
36. Gracia J, G.Y., *El pediatra ante los procesos más frecuentes de Urología pediátrica*, in *AEPap Curso de Actualización Pediatría*. 2017, Lúa Ediciones: Madrid. p. 183-94.
37. Mongue N, C.A., Gómez R, Cebrián E, *Valoración del síndrome escrotal agudo en atención primaria*. Med Integr, 2003. **41**(1): p. 4-7.

TRAUMATISMOS GENITOURINARIOS Y DEL APARATO URINARIO SUPERIOR

Dr. D. LAURO SEBASTIÁN VALVERDE MARTÍNEZ

Médico Adjunto en Urología del Complejo Asistencial de Ávila
Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca
Profesor Contratado Doctor del Grado de Nutrición de la Universidad Católica de Ávila

Dra. D^a. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ

Médico Adjunto Especialista en Urología del Complejo
Asistencial Universitario de Salamanca
Profesora Contratado Doctor del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca

1. TRAUMATISMOS GENITOURINARIOS

INTRODUCCIÓN

Los traumatismos urinarios son frecuentes. Es necesario conocer su manejo para salvar la vida del paciente, en el caso de grandes traumatismos renales. Es importante de igual manera no causar perjuicio y acarrear más complicaciones tardías, como por ejemplo en los traumatismos uretrales por actuaciones intempestivas; así como, de gran trascendencia es sospechar los traumatismos uretrales para poder tratarlos adecuadamente. Los traumatismos vesicales son muy dispares, desde leves, a graves, dentro de un contexto general de un gran politraumatismo.

En este capítulo, así como en el siguiente, se ha seguido muy de cerca la Guía Europea de Traumatismos Urológicos del 2020 [1], así como, el Tratado de Terapéutica Urológica Práctica del Dr. Casado [2].

1.1. DEFINICIÓN E IDEAS GENERALES.

La identificación y el manejo oportuno de las lesiones por traumatismos a nivel genitourinario

minimiza la morbilidad asociada, que puede incluir insuficiencia renal, el deterioro de la continencia urinaria y la función sexual. La rápida identificación de una lesión depende de una evaluación sistemática, considerando: El mecanismo de la lesión, los hallazgos del examen físico, el análisis de la orina, un adecuado diagnóstico por imagen, todo esto realizado en la secuencia correcta [2].

Excepto, en el raro caso de un riñón roto o la laceración del pedículo vascular renal con hemorragia significativa, las lesiones genitourinarias rara vez suponen una amenaza para la vida. Una vez que las condiciones que presenten un compromiso vital se estabilicen, la investigación de las lesiones genitourinarias se lleva a cabo en un principio, de forma retrógrada, con la evaluación de los genitales externos, la uretra anterior y posteriormente la vejiga. Los uréteres y los riñones se evalúan después de excluir las lesiones en el tracto urinario inferior, o después del manejo inicial apropiado en urgencias, de las lesiones en el tracto inferior ya identificadas [1-3].

El traumatismo genitourinario se puede dividir en traumatismo cerrado y / o penetrante.

Trauma genitourinario cerrado

Aproximadamente el 10 % de los pacientes que sufren lesiones lo suficientemente graves como para requerir ingreso en el servicio de trauma, poseen algún daño en el tracto genitourinario. La mayoría de estas lesiones (aproximadamente el 80 %) son producto de un traumatismo cerrado. Mecanismos comunes de lesiones son los accidentes de tráfico, caídas desde altura, y golpes directos en el torso o en los genitales externos. Las lesiones en los genitales femeninos a menudo se asocian con fracturas de pelvis. Otros mecanismos importantes son el ataque físico o sexual y las relaciones sexuales consentidas [1, 3].

El riñón es el órgano genitourinario más frecuentemente lesionado [4]. Debido a las grandes fuerzas necesarias, las lesiones intraabdominales asociadas ocurren comúnmente [5]. La mayoría de las lesiones renales se deben a un traumatismo cerrado y tienden a ser menos graves en general, con una tasa menor de nefrectomías, que las observadas con lesiones penetrantes [6]. La lesión ureteral es inusual, representado menos del uno por ciento de todas las lesiones genitourinarias [7].

Traumatismo genitourinario penetrante

Aproximadamente el 10 % de los pacientes con un traumatismo pueden sufrir daños en el aparato genitourinario. De estos, aproximadamente el 15 % se debe a un mecanismo penetrante, por lo general heridas de bala o arma blanca. Con la excepción de un riñón roto o la laceración vascular renal importante con hemorragia significativa, la lesión penetrante genitourinaria es raramente mortal [8].

Mientras que sólo un 5-10 % de las lesiones renales se deben a un traumatismo penetrante, este tiende a ser más grave que las lesiones cerradas y se asocian con una tasa de nefrectomía de hasta un 33 % [6].

Las lesiones ureterales son poco frecuentes. Casi todos los casos de traumatismos ureterales penetrante se asocian a lesiones adicionales, más comúnmente en el tracto gastrointestinal, sistema vascular abdominal o pélvico, riñón y vejiga [9].

Hasta en dos tercios de los casos de traumatismos genitourinarios abiertos están afectados los genitales externos [10] En ambos sexos, los

traumatismos penetrantes asocian hasta en el 70% de los casos lesiones no genitourinarias [11]. Las lesiones uretrales se producen con frecuencia en coincidencia con un traumatismo testicular y las heridas de bala representan el mecanismo más común. El traumatismo penetrante es responsable de hasta un 45 % de todas las lesiones de la vejiga, y lesiones asociadas a los glúteos y el recto son comunes [12].

2. TRAUMATISMOS RENALES

2.1. EPIDEMIOLOGÍA

Los traumatismos renales representan el 1-6 % de todos los casos de traumatismos [13]. El órgano genitourinario y abdominal que resulta lesionado con más frecuencia es el riñón. En los pacientes con traumatismos renales hay una proporción varones: mujeres de 3:1 [4]. Un traumatismo renal puede ser potencialmente mortal a corto plazo, si bien la mayoría de las lesiones renales pueden tratarse de forma conservadora. Los avances en las técnicas de imagen y los tratamientos intervencionistas endovasculares de los últimos 20 años han disminuido la necesidad de intervenciones quirúrgicas y ha aumentado la conservación renal [14].

2.2. PATOGENIA - ETIOLOGÍA

Los riñones se encuentran en el espacio retroperitoneal y están protegidos por las costillas inferiores, la musculatura de la espalda, y la grasa perirrenal. El riñón derecho se sitúa más bajo que el izquierdo debido a la presencia del hígado. Una fuerza significativa se requiere para dañar el riñón. Accidentes de tráfico, caídas, golpes directos y fracturas de las costillas inferiores son mecanismos comunes. Una desaceleración importante puede provocar la avulsión del pedículo renal o la disección de la arteria renal [4, 13].

2.3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO: ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En la anamnesis de los traumatismos renales debemos indagar sobre los posibles indicadores de lesiones renales importantes que comprenden

un episodio de desaceleración rápida (caída, accidentes de tráfico a alta velocidad) o un golpe directo en la fosa renal. En las lesiones penetrantes, la información importante consiste en el tamaño del arma en los apuñalamientos y en el tipo y calibre del arma utilizada en las heridas de bala, dado que los proyectiles de alta velocidad pueden causar una lesión más extensa [15, 16].

La estabilidad hemodinámica es el criterio principal para tratar todas las lesiones renales. Las constantes vitales deben registrarse durante toda la evaluación diagnóstica. En la fase inicial de la reanimación ha de prestarse especial atención si existe una nefropatía preexistente [15, 16].

La exploración física puede revelar un traumatismo penetrante evidente a partir de una herida inciso-punzante en la región lumbar, la fosa renal o la porción superior del abdomen, o de heridas de entrada y salida de bala en esta zona. Los traumatismos cerrados de la espalda, fosa renal, porción inferior del tórax o porción superior del abdomen pueden causar una lesión renal. La presencia de los signos siguientes en la exploración física indica la posibilidad de afectación renal [16].

- Hematuria.
- Dolor en la fosa renal.
- Equimosis en la fosa renal.
- Abrasionen en la fosa renal.
- Fracturas costales.
- Distensión abdominal.
- Masa abdominal.
- Dolor a la palpación abdominal.

Exámenes de laboratorio

A los pacientes traumatizados se les evalúa mediante diversas pruebas de laboratorio. Análisis de orina, hematocrito y creatinina basal son las pruebas más importantes a la hora de evaluar un traumatismo renal. El análisis de orina se considera la prueba básica en la evaluación de los pacientes con sospecha de traumatismo renal. La hematuria es la presencia de una cantidad anormal de eritrocitos en la orina y suele ser el primer indicador de lesión renal [16].

La hematuria es el signo distintivo de la lesión renal, pero no es suficientemente sensible ni específica para diferenciar entre lesiones leves y graves. No se correlaciona con el grado de lesión [16].

La determinación seriada del hematocrito es un método de evaluación continua de un

paciente traumatizado. El hematocrito inicial, junto con las constantes vitales, indican la necesidad de reanimación urgente. Dado que a la mayoría de los pacientes traumatizados se les evalúa en la hora siguiente a la lesión, la determinación de la creatinina refleja la función renal antes de la lesión. Una elevación de la creatinina suele reflejar una nefropatía preexistente [1].

Estudios de imagen

Las decisiones relativas a los estudios radiológicos en casos de sospecha de traumatismo renal se basan en los signos clínicos y el mecanismo de lesión. Dado que la mayoría de las lesiones renales no son importantes y se resuelven sin intervención, se han hecho muchos intentos de identificar a los pacientes que podrían ahorrarse las molestias, la exposición a radiación, una posible reacción alérgica, el tiempo y los gastos que supone una evaluación radiológica [17].

Las indicaciones de la evaluación radiológica son shock hipovolémico, donde se presume la presencia de lesiones graves, hematuria macroscópica y hematuria microscópica [18]. Sin embargo, en los pacientes con antecedentes de lesión por desaceleración rápida con indicadores clínicos de traumatismo renal o lesiones asociadas, también resulta necesario realizar estudios de imagen inmediatamente, para descartar una avulsión ureteral o lesión del pedículo renal [19].

Los pacientes con traumatismos penetrantes en el tronco presentan una incidencia elevada de lesiones renales importantes. Cuando se sospeche clínicamente una lesión renal a partir de una herida de entrada o salida, ha de efectuarse una prueba de imagen del riñón, independientemente del grado o de la presencia de hematuria [20].

Ecografía

La ecografía es una técnica de imagen popular para la evaluación inicial de un traumatismo abdominal. Ofrece un medio rápido, incruento y económico para detectar acumulaciones de líquido peritoneal sin exposición a radiación [21].

Dado que en muchos centros se utiliza la ecografía en la priorización de los pacientes con traumatismos abdominales cerrados, puede resultar útil para identificar a los que precisan una exploración radiológica más exhaustiva para obtener un diagnóstico definitivo. Los datos ecográficos no aportan pruebas suficientes para dar una

respuesta definitiva acerca de la gravedad de las lesiones renales [22].

Pielografía intravenosa (PIV) o urografía intravenosa (UIV)

La PIV y la UIV han dejado de ser estudios de elección para evaluar un traumatismo renal. En algunos centros se trata de los únicos estudios disponibles, en cuyo caso pueden confirmar la presencia o ausencia de uno o ambos riñones, definir con claridad el parénquima renal y perfilar el sistema colector [23].

Tomografía axial computarizada (TAC)

La TAC es el método de referencia para la evaluación radiológica de los pacientes estables

con un traumatismo renal (Figura 1). La TAC es más sensible y específica para traumatismos que la PIV, UIV, ecografía o angiografía; además, que puede indicarnos también lesiones asociadas de los órganos vecinos [23].

La TAC define con más precisión la localización de las lesiones, detecta fácilmente contusiones y segmentos desvitalizados, visualiza la totalidad del retroperitoneo y los hematomas asociados y proporciona simultáneamente una visión del abdomen y la pelvis. Muestra detalles anatómicos superiores, entre ellos, la profundidad y localización de una laceración renal y la presencia de lesiones abdominales asociadas, además de confirmar la presencia y localización del riñón contralateral [24].

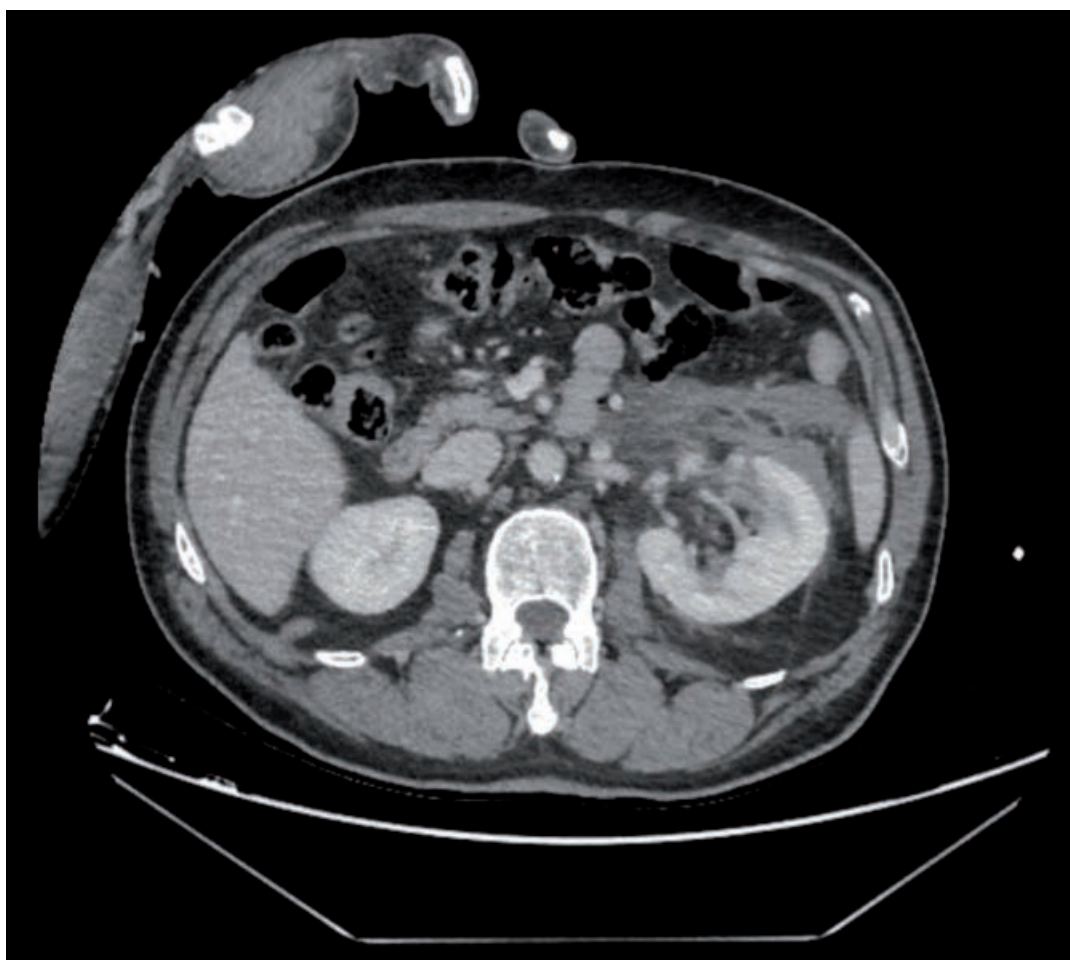


Figura 1. TAC abdominal: traumatismo renal izquierdo cerrado: golpe directo contra un bolardo en un ciclista de 65 años: traumatismo grado III (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Aunque la RMN no se utiliza en la mayoría de los pacientes con traumatismos renales, se ha investigado la utilidad de la RMN en la evaluación de un traumatismo renal cerrado. La RMN fue muy precisa en lo que respecta a identificar hematomas perirrenales, evaluar la viabilidad del parénquima renal y detectar anomalías renales preexistentes, pero no logró visualizar la extravasación urinaria en la exploración inicial. Los autores llegaron a la conclusión de que la RMN puede sustituir a la TAC en los pacientes alérgicos al yodo y que podría utilizarse para la estadificación inicial cuando no se disponga de TAC [25].

Angiografía

La TAC ha sustituido en gran medida a la angiografía para clasificar las lesiones renales, ya que

la angiografía es menos específica, más laboriosa y cruenta. La angiografía es, sin embargo, más específica para determinar la localización exacta y el grado de lesiones vasculares y podría ser preferible cuando se planifica una embolización selectiva para el tratamiento de una hemorragia inicial, persistente o diferida a partir de los vasos renales [26].

2.4. CLASIFICACIÓN

La clasificación de las lesiones renales ayuda a normalizar diferentes grupos de pacientes, seleccionar el tratamiento más adecuado y predecir los resultados. El Comité de escalas de lesiones orgánicas de la American Association for the Surgery of Trauma (AAST) ha elaborado una escala de las lesiones renales (Tabla 1) que se utiliza mucho en la actualidad [27].

Grado*	Descripción de la lesión
1	Contusión o hematoma subcapsular sin expansión Ausencia de laceración
2	Hematoma perirrenal sin expansión Laceración cortical < 1 cm de profundidad sin extravasación
3	Laceración cortical > 1 cm sin extravasación urinaria
4	Laceración a través de la unión corticomedular hacia el sistema colector Vascular: lesión segmentaria de la arteria o vena renal con hematoma contenido, laceración vascular parcial o trombosis vascular
5	Laceración: estallido renal Vascular: pedículo renal o avulsión

Tabla 1. Escala de gradación de las lesiones renales de la American Association for the Surgery of Trauma. *Avanzar un grado en caso de lesiones bilaterales hasta el grado 3. (Fuente [11]).

2.5. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El objetivo del tratamiento de los pacientes con lesiones renales consiste en reducir al mínimo la morbilidad y conservar la función renal. La inestabilidad hemodinámica potencialmente mortal debida a la hemorragia renal es una indicación absoluta de exploración renal, con independencia del mecanismo de lesión. Otras indicaciones son un hematoma perirrenal en expansión o pulsátil identificado durante una laparotomía exploradora realizada por lesiones asociadas (este hallazgo

es indicativo de una lesión vascular de grado 5 y es hallazgo muy infrecuente) [28].

Las lesiones vasculorrenales de grado 5 se consideran, por definición, una indicación absoluta de exploración quirúrgica. La tasa global de exploración por un traumatismo cerrado es inferior al 10 % [28] e incluso podría ser más baja a medida que más centros adopten una estrategia conservadora en el tratamiento de estos pacientes. El objetivo de la exploración renal tras un traumatismo renal es controlar la hemorragia y salvar el riñón [29].

Tratamiento conservador de las lesiones renales

A medida que se tornan más claras las indicaciones de la exploración renal, el tratamiento conservador se ha convertido en el tratamiento de elección de la mayoría de las lesiones renales. En los pacientes estables, el tratamiento de soporte con reposo en cama, hidratación y antibióticos es la estrategia inicial preferida [14]. El tratamiento conservador primario se asocia a una menor tasa de nefrectomía sin aumento de la morbilidad inmediata ni a largo plazo [30]. El fracaso del tratamiento conservador es bajo (1,1 %) [31].

Todas las lesiones renales de grados 1 y 2 pueden tratarse de forma conservadora, ya sean debidas a traumatismos cerrados o penetrantes. El tratamiento de las lesiones de grado 3 ha sido objeto de polémica, aunque algunos estudios recientes respaldan una actitud expectante [32]. Los pacientes diagnosticados de extravasación urinaria en lesiones solitarias pueden ser tratados sin intervención, con una tasa de resolución >90 % [33]. La hemorragia persistente es la principal indicación de un intento de reconstrucción [34].

La mayoría de los pacientes con lesiones renales de grado 4 y 5 manifiestan lesiones asociadas importantes, por lo que presentan unas tasas elevadas de exploración y nefrectomía [14], aunque están surgiendo datos que indican que muchos de ellos pueden ser tratados de forma conservadora con una estrategia expectante o el tratamiento intervencionista endovascular como embolización selectiva de la arteria renal sangrante. Aunque casi todos los pacientes con lesiones penetrantes de grado 4 precisan una exploración renal, tan sólo sucede así en el 20 % de aquellos con un traumatismo cerrado [35].

Angioembolización selectiva

La angioembolización selectiva (EA) tiene un papel clave en el tratamiento no quirúrgico del trauma renal cerrado en pacientes hemodinámicamente estables. Actualmente no existen criterios validados para identificar pacientes que requieren EA y su uso en traumatismos renales sigue siendo heterogéneo. Los hallazgos de TC aceptados que indican la necesidad de EA son la extravasación activa de contraste, fístula arteriovenosa (FAV) y pseudoaneurisma [36]. La presencia de extravasación activa de contraste y

un gran hematoma (> 25 mm de profundidad) predicen la necesidad de EA con buena precisión [37].

La angioembolización se ha utilizado en el tratamiento no quirúrgico de todos los grados de lesión renal; sin embargo, es probable que sea más beneficioso en el contexto de un traumatismo renal de alto grado (AAST > 3) [36] [37]. El manejo no quirúrgico del trauma renal de alto grado, donde la EA está incluida en el algoritmo de manejo, puede tener éxito en hasta el 94.9% de las lesiones de Grado 3, 89% de Grado 4 y 52% de Grado 5 (46-50). El aumento del grado de lesión renal se asocia con un mayor riesgo de AE fallida y la necesidad de repetir la intervención [38].

La repetición de la embolización previene la nefrectomía en el 67% de los pacientes. La cirugía abierta después de una embolización fallida generalmente resulta en nefrectomía [38], [39]. A pesar de las preocupaciones sobre el infarto parenquimatoso y el uso de medios de contraste yodados, la EA no parece afectar la aparición o el curso de la lesión renal aguda después de un traumatismo renal. En politraumatismos graves o de alto riesgo quirúrgico, la arteria principal puede ser embolizada, ya sea como tratamiento definitivo o como un paso hacia una nefrectomía más controlada [40].

La evidencia que respalda la EA en el trauma renal penetrante es escasa. Un estudio encontró que la EA tiene tres veces más probabilidades de fallar en el trauma penetrante [38]. Sin embargo, la EA se ha utilizado con éxito para tratar la hemorragia aguda, la FAV y los pseudoaneurismas resultantes de un traumatismo renal penetrante [40].

2.6. COMPLICACIONES

Las complicaciones precoces aparecen durante el primer mes después de la lesión y pueden consistir en hemorragia, infección, absceso perirrenal, sepsis, fístula urinaria, hipertensión arterial, extravasación urinaria y urinoma. Las complicaciones diferidas comprenden hemorragia, hidronefrosis, formación de cálculos, pielonefritis crónica, hipertensión arterial, fístula arteriovenosa y pseudoaneurismas [1].

La hemorragia retroperitoneal diferida suele aparecer al cabo de unas semanas de una lesión o

procedimiento y puede ser potencialmente mortal. La embolización angiográfica selectiva es el tratamiento de elección [41]. La mejor manera de tratar los abscesos perirrenales suele ser mediante drenaje percutáneo, aunque en ocasiones se requiere un drenaje abierto. El tratamiento percutáneo de las complicaciones entraña un menor riesgo de pérdida renal que la reintervención, que puede acabar en nefrectomía cuando los tejidos infectados dificultan la reconstrucción [28].

Los traumatismos renales son una causa infrecuente de hipertensión arterial, sobre todo en los varones jóvenes. Se calcula que la frecuencia de hipertensión postraumática es inferior al 5 % en todas las series publicadas [42].

La extravasación urinaria después de la reconstrucción renal desaparece a menudo sin intervención siempre que no exista una obstrucción ureteral e infección del urinoma. La colocación retrógrada de una endoprótesis ureteral (catéter ureteral doble jota) puede mejorar el drenaje y permitir la cicatrización [43].

3. TRAUMATISMOS URETERALES

3.1. DEFINICIÓN E IDEAS GENERALES

El uréter es el único conducto que transporta orina entre el riñón y la vejiga. Por tanto, cualquier lesión ureteral puede poner en peligro la función del riñón ipsilateral. Este pequeño tubo revestido de urotelio, móvil, peristáltico, a modo de verme, discurre en dirección inferior desde la pelvis renal hacia el espacio retroperitoneal. Se localiza anterior a los músculos de la pared abdominal posterior y lateral a la columna vertebral, antes de descender hasta el anillo óseo de la pelvis y penetrar en la vejiga. Así pues, toda lesión externa de la fosa renal o la espalda, así como cualquier calamidad en el interior de la pelvis ósea, pone en riesgo al uréter. Quizá debido a su ubicación protegida, su pequeño tamaño y su movilidad, los traumatismos del uréter son relativamente infrecuentes y representan sólo el 1 % de todos los traumatismos de las vías urinarias [1].

3.2. EPIDEMIOLOGÍA Y PATOGENIA – ETIOLOGÍA

En un estudio realizado en Polonia sobre traumatismos, de las 452 lesiones ureterales,

75 % fueron yatrógenas, 18 % se debieron a un traumatismo cerrado y 7% fueron consecuencia de un traumatismo penetrante. De las lesiones yatrógenas, 73 % fueron por cirugía ginecológica, 14 % por cirugía digestiva y un 14 % por cirugía urológica [9]. La misma distribución etiológica se ha observado en Estados Unidos [44].

3.3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO: ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

No existen síntomas clínicos ni signos clásicos asociados a un traumatismo ureteral agudo provocado por una lesión externa [45]. Así pues, el diagnóstico debe ser de sospecha. Ha de sospecharse un traumatismo ureteral en todos los casos de lesiones abdominales penetrantes, especialmente heridas de bala, y también en caso de traumatismos cerrados por desaceleración, en los que el riñón y la pelvis renal pueden desprenderse del uréter. Esta lesión por desaceleración es más probable que suceda en los niños debido a su columna vertebral hiperextensible [46]. La hematuria también es un mal indicador de lesión, ya que sólo está presente en la mitad de los pacientes con traumatismos ureterales [47].

Es posible pasar por alto lesiones ureterales aisladas. Estos pacientes tienden a presentar signos de obstrucción de la vía urinaria superior, formación de fístula urinaria y/o sepsis. Tras cirugía pélvica ginecológica, también debe sospecharse una lesión del uréter o de vejiga en toda mujer que refiera dolor en la fosa renal, presente una pérdida vaginal de orina o se torne séptica y ha de investigarse debidamente [48].

Estudio de imagen

Las lesiones ureterales pueden causar signos radiológicos de obstrucción de las vías urinarias superiores, pero el elemento imprescindible de una lesión ureteral es la extravasación del medio de contraste radiológico. Este signo puede obtenerse mediante el uso de una pielografía o urografía intravenosa. Sin embargo, debido al uso creciente de la TAC en los pacientes politraumatizados, el diagnóstico se hace cada vez más con esta modalidad (figura 2) [45].

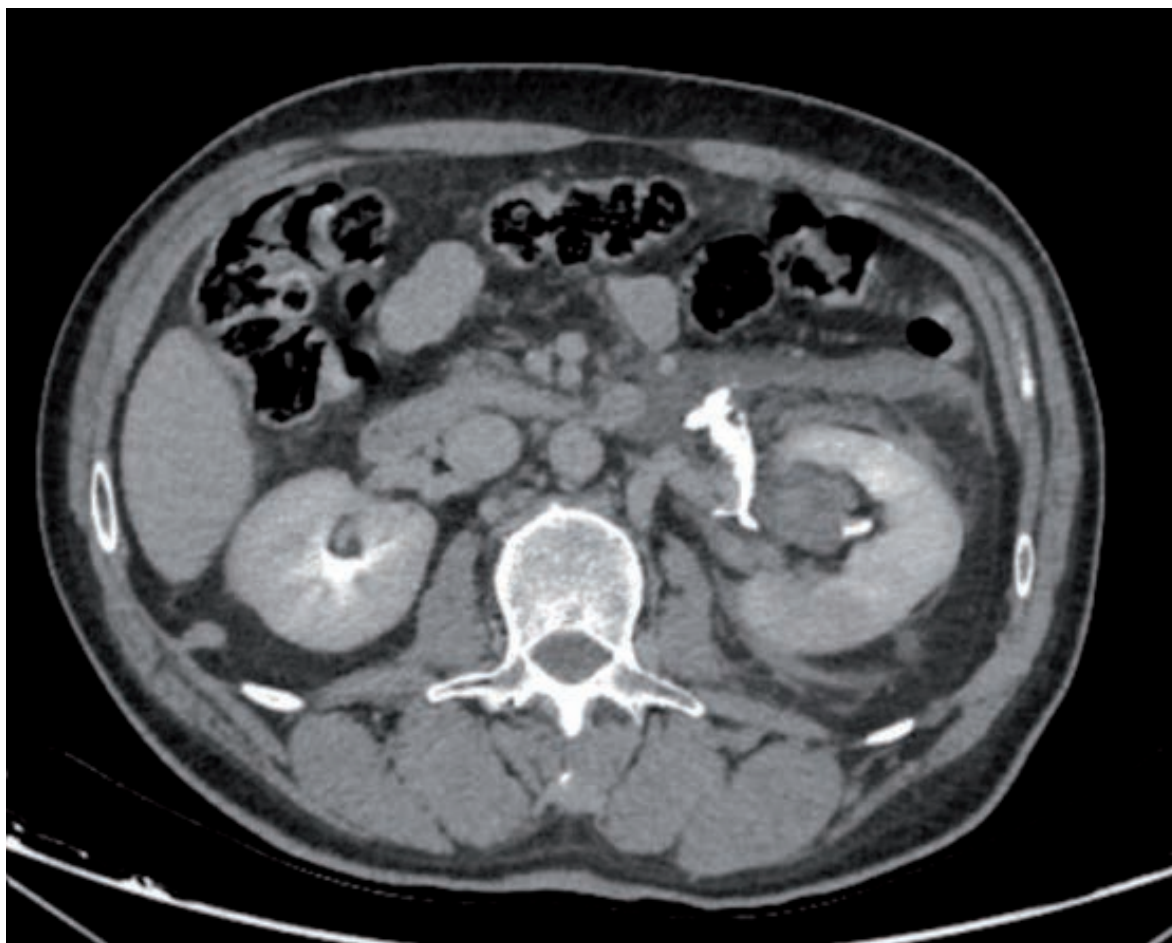


Figura 2. Tac abdominal: rotura de uréter proximal en traumatismo directo sobre fosa renal izquierda en varón de 50 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

3.4. CLASIFICACIÓN

La American Association for the Surgery of Trauma ha clasificado las lesiones ureterales tal como se muestra en la tabla 2 [27].

Grado	Descripción de la lesión
I	Hematoma: Contusión o hematoma sin Desvascularización
II	Laceración < 50 % del perímetro
III	Laceración > 50 % del perímetro
IV	Rotura completa < 2 cm de desvascularización
V	Rotura completa > 2 cm de desvascularización

Tabla 2: Clasificación de las lesiones ureterales (Fuente [27]).

3.5. TRATAMIENTO

Lesiones parciales

Pueden definirse como lesiones de grado I a II. Una vez identificadas, se pueden tratar mediante la implantación de un catéter ureteral o la colocación de un tubo de nefrostomía para desviar la orina del área de lesión [45]. No se han realizado estudios clínicos prospectivos para comparar los resultados de estas técnicas. La implantación de una catéter ureteral probablemente es superior porque la presencia de una endoprótesis en la lesión permitirá un drenaje seguro del riñón, además de proporcionar canalización y estabilización de la lesión y quizás reduzca el riesgo posterior de estenosis [1].

Cuando se identifica una lesión de grado II o III durante la exploración quirúrgica inmediata de una lesión yatrógena, puede recomendarse el cierre primario de los extremos ureterales sobre catéter ureteral, con colocación de un drenaje externo no aspirativo adyacente a la lesión [1].

Lesiones completas

Se trata de lesiones de grado III a V. Una reparación satisfactoria debe seguir los principios que se exponen a continuación [45]:

- Desbridamiento de los extremos ureterales hasta obtener tejido fresco.
- Sección en espátula de los extremos ureterales.
- Colocación de un catéter ureteral.
- Cierre impermeable del uréter reconstruido con una sutura reabsorbible.
- Colocación de un drenaje externo no aspirativo.
- Aislamiento de la lesión con peritoneo o epiplón.

El tipo de procedimiento de reparación reconstructiva elegido por el cirujano depende de la naturaleza y del lugar de la lesión. Las posibilidades son: ureteroureterostomía, ureterocalicostomía, transureteroureterostomía, ureteroneocistostomía con colgajo de Boari, ureterocistostomía y anclaje del músculo psoas, injerto de interposición ileal, autotrasplante [45].

Existe una circunstancia en la que debe practicarse una nefrectomía inmediata: cuando una lesión ureteral compleja complica la reparación de un aneurisma de la aorta abdominal u otra intervención vascular en la que ha de implantarse una prótesis vascular. La escisión inmediata de la unidad renal afectada y su uréter lesionado reduce las posibilidades de extravasación de orina, urinoma, sepsis e infección del injerto [1].

ANEXO ABREVIATURAS

AAST: American Association for the Surgery of Trauma/ Asociación Americana para la Cirugía de Trauma

EA: angiembolización selectiva

FAV: fístula arteriovenosa

PIV: Pielografía intravenosa

RMN: Resonancia magnética nuclear

TAC: Tomografía axial computarizada

UIV: urografía intravenosa

BIBLIOGRAFÍA

1. Kitrey, N., et al., *Waterloos Guidelines on Urological Trauma.*, in *Urology EAo*, E.A.o.U. Guidelines, Editor. 2019.
2. Martínez, L. and M. Gómez, *Traumatismos genitourinarios del aparato urinario inferior y del aparato genital masculino.*, in *En Nefrourología.*, J.M.N. Editores MF Lorenzo Gómez, Editor. 2013, IEdit MF Lorenzo Gómez: Salamanca p. 575-595.
3. Morey, A.F., et al., *Consensus on genitourinary trauma: external genitalia.* BJU Int, 2004. **94**(4): p. 507-15.
4. Paparel, P., et al., *The epidemiology of trauma of the genitourinary system after traffic accidents: analysis of a register of over 43,000 victims.* BJU Int, 2006. **97**(2): p. 338-41.
5. Vaccaro, J.P. and J.M. Brody, *CT cystography in the evaluation of major bladder trauma.* Radiographics, 2000. **20**(5): p. 1373-81.
6. Lynch, T.H., et al., *EAU guidelines on urological trauma.* Eur Urol, 2005. **47**(1): p. 1-15.
7. Siram, S.M., et al., *Ureteral trauma: patterns and mechanisms of injury of an uncommon condition.* Am J Surg, 2010. **199**(4): p. 566-70.
8. Jankowski, J.T. and J.P. Spirnak, *Current recommendations for imaging in the management of urologic traumas.* Urol Clin North Am, 2006. **33**(3): p. 365-76.
9. Dobrowolski, Z., et al., *Renal and ureteric trauma: diagnosis and management in Poland.* BJU Int, 2002. **89**(7): p. 748-51.
10. Brandes, S.B., et al., *External genitalia gunshot wounds: a ten-year experience with fifty-six cases.* J Trauma, 1995. **39**(2): p. 266-71; discussion 271-2.
11. Martínez-Piñero, L., et al., *EAU Guidelines on Urethral Trauma.* Eur Urol, 2010. **57**(5): p. 791-803.
12. Phonsombat, S., V.A. Master, and J.W. McAninch, *Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience.* J Urol, 2008. **180**(1): p. 192-5; discussion 195-6.
13. Baverstock, R., R. Simons, and M. McLoughlin, *Severe blunt renal trauma: a 7-year retrospective review from a provincial trauma centre.* Can J Urol, 2001. **8**(5): p. 1372-6.
14. Santucci, R.A., *High-grade renal injury: non-operative management of urinary extravasation and prediction of long-term outcomes.* BJU Int, 2013. **111**(4 Pt B): p. E256.
15. Cachecho, R., F.H. Millham, and S.K. Wedel, *Management of the trauma patient with pre-existing renal disease.* Crit Care Clin, 1994. **10**(3): p. 523-36.
16. Buchberger, W., et al., *[Diagnosis and staging of blunt kidney trauma. A comparison of urinalysis, i.v. urography, sonography and computed tomography].* Rofo, 1993. **158**(6): p. 507-12.

17. Miller, K.S. and J.W. McAninch, *Radiographic assessment of renal trauma: our 15-year experience*. J Urol, 1995. **154**(2 Pt 1): p. 352-5.
18. McAndrew, J.D. and J.N. Corriere, Jr., *Radiographic evaluation of renal trauma: evaluation of 1103 consecutive patients*. Br J Urol, 1994. **73**(4): p. 352-4.
19. Brandes, S.B. and J.W. McAninch, *Renal trauma: a practical guide to evaluation and management*. ScientificWorldJournal, 2004. **4 Suppl 1**: p. 31-40.
20. Mee, S.L. and J.W. McAninch, *Indications for radiographic assessment in suspected renal trauma*. Urol Clin North Am, 1989. **16**(2): p. 187-92.
21. Brown, D.F., C.L. Rosen, and R.E. Wolfe, *Renal ultrasonography*. Emerg Med Clin North Am, 1997. **15**(4): p. 877-93.
22. McGahan, J.P., et al., *Use of ultrasonography in the patient with acute renal trauma*. J Ultrasound Med, 1999. **18**(3): p. 207-13; quiz 215-6.
23. Qin, R., et al., *Diagnosis and treatment of renal trauma in 298 patients*. Chin J Traumatol, 2002. **5**(1): p. 21-3.
24. Steinberg, D.L., et al., *The computerized tomography appearance of renal pedicle injury*. J Urol, 1984. **132**(6): p. 1163-4.
25. Leppäniemi, A., et al., *MRI and CT in blunt renal trauma: an update*. Semin Ultrasound CT MR, 1997. **18**(2): p. 129-35.
26. Kawashima, A., et al., *Imaging of renal trauma: a comprehensive review*. Radiographics, 2001. **21**(3): p. 557-74.
27. Moore, E.E., et al., *Organ injury scaling: spleen, liver, and kidney*. J Trauma, 1989. **29**(12): p. 1664-6.
28. McAninch, J.W., et al., *Renal reconstruction after injury*. J Urol, 1991. **145**(5): p. 932-7.
29. Hammer, C.C. and R.A. Santucci, *Effect of an institutional policy of nonoperative treatment of grades I to IV renal injuries*. J Urol, 2003. **169**(5): p. 1751-3.
30. Schmidlin, F.R., et al., *[The conservative treatment of major kidney injuries]*. Ann Urol (Paris), 1997. **31**(5): p. 246-52.
31. Hurtuk, M., et al., *Trauma surgeons practice what they preach: The NTDB story on solid organ injury management*. J Trauma, 2006. **61**(2): p. 243-54; discussion 254-5.
32. el Khader, K., et al., *[Conservative treatment of stage III kidney injuries]*. Acta Urol Belg, 1998. **66**(4): p. 25-8.
33. Alsikafi, N.F., et al., *Nonoperative management outcomes of isolated urinary extravasation following renal lacerations due to external trauma*. J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2494-7.
34. Buckley, J.C. and J.W. McAninch, *Selective management of isolated and nonisolated grade IV renal injuries*. J Urol, 2006. **176**(6 Pt 1): p. 2498-502; discussion 2502.
35. Shariat, S.F., et al., *Features and outcomes of patients with grade IV renal injury*. BJU Int, 2008. **102**(6): p. 728-33; discussion 733.
36. Charbit, J., et al., *What are the specific computed tomography scan criteria that can predict or exclude the need for renal angioembolization after high-grade renal trauma in a conservative management strategy?* J Trauma, 2011. **70**(5): p. 1219-27; discussion 1227-8.
37. Lin, W.C., et al., *Computed tomographic imaging in determining the need of embolization for high-grade blunt renal injury*. J Trauma Acute Care Surg, 2013. **74**(1): p. 230-5.
38. Huber, J., et al., *Selective transarterial embolization for posttraumatic renal hemorrhage: a second try is worthwhile*. J Urol, 2011. **185**(5): p. 1751-5.
39. Hotaling, J.M., et al., *Analysis of diagnostic angiography and angioembolization in the acute management of renal trauma using a national data set*. J Urol, 2011. **185**(4): p. 1316-20.
40. Saour, M., et al., *Effect of renal angioembolization on post-traumatic acute kidney injury after high-grade renal trauma: a comparative study of 52 consecutive cases*. Injury, 2014. **45**(5): p. 894-901.
41. Heyns, C.F. and P. van Vollenhoven, *Increasing role of angiography and segmental artery embolization in the management of renal stab wounds*. J Urol, 1992. **147**(5): p. 1231-4.
42. Lebech, A. and H.H. Strange-Vognsen, *[Hypertension following blunt kidney injury]*. Ugeskr Laeger, 1990. **152**(14): p. 994-7.
43. Haas, C.A., et al., *Use of ureteral stents in the management of major renal trauma with urinary extravasation: is there a role?* J Endourol, 1998. **12**(6): p. 545-9.
44. Palmer, L.S., et al., *Penetrating ureteral trauma at an urban trauma center: 10-year experience*. Urology, 1999. **54**(1): p. 34-6.
45. Armenakas, N.A., *Current methods of diagnosis and management of ureteral injuries*. World J Urol, 1999. **17**(2): p. 78-83.
46. Morey, A.F., J.E. Bruce, and J.W. McAninch, *Efficacy of radiographic imaging in pediatric blunt renal trauma*. J Urol, 1996. **156**(6): p. 2014-8.
47. Medina, D., et al., *Ureteral trauma: preoperative studies neither predict injury nor prevent missed injuries*. J Am Coll Surg, 1998. **186**(6): p. 641-4.
48. McGinty, D.M. and R. Mendez, *Traumatic ureteral injuries with delayed recognition*. Urology, 1977. **10**(2): p. 115-7.

CAPÍTULO 06

TRAUMATISMOS GENITOURINARIOS Y DEL APARATO URINARIO INFERIOR Y DEL APARATO GENITAL MASCULINO

Dr. D. LAURO SEBASTIÁN VALVERDE MARTÍNEZ
Médico Adjunto en Urología del Complejo Asistencial de Ávila
Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca
Profesor Contratado Doctor del Grado de Nutrición de la Universidad Católica de Ávila

Dra. D^a. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ
Médico Adjunto Especialista en Urología del Complejo
Asistencial Universitario de Salamanca
Profesora Contratado Doctor del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca

1. TRAUMATISMOS VESICALES

1.1. DEFINICIÓN E IDEAS GENERALES

Cuando está vacía, la vejiga se encuentra sobre el suelo de la pelvis, donde se mantiene relativamente protegida, a menos que la fuerza de la lesión fracture la pelvis ósea. Cuando se distiende por la orina, la vejiga puede extenderse hasta el nivel del ombligo en el que es vulnerable a los traumatismos contusos infligidos a la parte inferior del abdomen. El área más débil y más móvil de la vejiga se encuentra en la superficie peritoneal de la cúpula [1].

El grado de las lesiones vesicales en traumatismos cerrados está en relación con el trauma de abdomen inferior, y con las fracturas de pelvis asociadas, a menudo como resultado de un accidente de tráfico. Se clasifican dichos traumatismos en contusión, rotura intraperitoneal y rotura extraperitoneal. Las contusiones son las lesiones parciales del espesor de la pared de la vejiga sin ruptura [2]. La rotura intraperitoneal se produce debido a una lesión contusa en la parte inferior

del abdomen en un paciente con la vejiga llena y da lugar a la ruptura de la cúpula de la vejiga seguido de la extravasación de orina en la cavidad peritoneal. La rotura extraperitoneal ocurre más a menudo en asociación con una fractura de pelvis. La fuerza causa la ruptura en la pared anterior o anterolateral. En otros casos, los fragmentos óseos de una fractura de pelvis atraviesan la vejiga, provocando la rotura extraperitoneal de la misma [3].

1.2. ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Entre las lesiones abdominales que requieren reparación quirúrgica, el 2 % afecta a la vejiga [4]. Los traumatismos cerrados representan el 67-86 % y los penetrantes el 14-33 % de las roturas vesicales [5]. Los accidentes de tráfico son la causa más frecuente (90 %) de rotura vesical por traumatismo cerrado. En el contexto de un traumatismo cerrado, la rotura vesical puede clasificarse como extraperitoneal con fuga de orina limitada al espacio perivesical, o intraperitoneal,

en la que se rompe la superficie peritoneal, con extravasación urinaria concomitante [6].

- El 70-97 % de los pacientes con lesiones vesicales causadas por un traumatismo cerrado presenta fracturas pélvicas asociadas [7].
- Sólo se producen lesiones vesicales graves en el 5-10 % de los pacientes con fracturas pélvicas [8].
- Durante un accidente de tráfico pueden transferirse fuerzas traumáticas a la vejiga por el cinturón de seguridad. Las lesiones suelen aparecer en pacientes con la vejiga llena. El grado de distensión de la vejiga con orina determina su forma y, en cierta medida, la lesión sufrida [1].

Traumatismos yatrogénicos

Durante operaciones abdominales bajas, la vejiga es el órgano genitourinario que resulta lesionado con mayor frecuencia. La mayoría de las lesiones yatrogénicas se producen durante [9]:

- Cirugía abdominal o pélvica abierta (85 %).
- Cirugía vaginal anterior (9 %).
- Laparoscopia (6 %).

Los procedimientos quirúrgicos para la corrección de la incontinencia urinaria de esfuerzo también pueden causar traumatismos vesicales [9].

1.3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO: ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Los signos y síntomas más frecuentes de los pacientes con lesiones vesicales importantes son hematuria macroscópica (82 %) y dolor abdominal (62 %). Otros datos consisten en incapacidad de orinar, hematomas en la región suprapúbica y distensión abdominal [7]. La extravasación de orina puede provocar hinchazón en el periné, el escroto y los muslos, así como a lo largo de la pared abdominal anterior en el espacio potencial situado entre la fascia transversal y el peritoneo parietal [10].

Hematuria

La presencia de hematuria macroscópica indica un traumatismo urológico. Una rotura vesical traumática se correlaciona estrechamente con la combinación de fractura pélvica y hematuria macroscópica. La combinación clásica de fractura pélvica y hematuria macroscópica constituye una indicación absoluta de cistografía inmediata en pacientes que han sufrido un traumatismo cerrado [11].

La presencia de sangre visible en el meato uretral es diagnóstica de una lesión uretral. No debe introducirse una sonda de Foley antes de que se haya realizado una uretrografía retrógrada para garantizar la integridad uretral [12].

En los pacientes traumatizados con una fractura del anillo pélvico, la hematuria microscópica puede indicar una laceración de la vejiga y está justificada una investigación más profunda [10].

Diagnóstico por imagen

Los datos disponibles no respaldan la realización de pruebas de imagen de las vías urinarias inferiores en todos los pacientes con fracturas pélvicas o hematuria microscópica aislada. Se ha de realizar cistografía a los pacientes con fracturas pélvicas y un riesgo elevado de lesión vesical (afectación importante del arco púbico, hematuria macroscópica o inestabilidad hemodinámica), ya que hasta el 90 % de los pacientes con fracturas pélvicas pueden no presentar una rotura vesical [13].

Cistografía

La cistografía retrógrada es la técnica diagnóstica de referencia para evaluar traumatismos vesicales (Figura 1). Se trata del estudio radiológico más exacto para identificar una rotura vesical. Cuando se obtiene un llenado vesical adecuado e imágenes posmiccionales, la cistografía tiene una exactitud del 85-100 % [14].



Figura 1. Cistografía después de traumatismo vesical: fístula vésico - vaginal iatrogénica después de extirpación de carcinoma de sigma en mujer de 54 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Urografía intravenosa

La urografía intravenosa no resulta adecuada para evaluar la vejiga y la uretra tras un traumatismo, no sólo por la dilución del material de contraste en el interior de la vejiga, sino también porque la presión intravesical en reposo es baja para poder demostrar una rotura pequeña [15].

Ecografía

Aunque se ha descrito el uso de la ecografía en roturas vesicales, no se emplea de forma sistemática para evaluar una lesión vesical. La existencia de líquido peritoneal libre en presencia de vísceras normales, o la imposibilidad de visualizar la vejiga tras la instilación transuretral de suero salino, son muy indicativas de una rotura de la vejiga [16].

Tomografía axial computarizada (TAC)

La TAC es el método de elección para la evaluación de los pacientes con traumatismos abdominales o pélvicos cerrados y penetrantes. Sin embargo, la TAC habitual no es fiable para el diagnóstico de una rotura vesical, aun cuando se pince una sonda uretral introducida. La TAC demuestra

la presencia de líquido intra y extraperitoneal, pero no puede diferenciar orina de ascitis [16].

Angiografía

La angiografía está indicada rara vez, si acaso alguna. Puede ser útil para identificar una fuente oculta de hemorragia y puede guiar su embolización terapéutica posterior [10].

Resonancia magnética nuclear (RMN)

La RMN tiene poca utilidad en un traumatismo agudo, pues es difícil controlar a un paciente gravemente lesionado en un campo magnético intenso. Se puede utilizar en la evaluación de las secuelas uretrales [17].

Cistoscopia

Es útil en caso de traumatismos iatrogénicos. Identifica el 85 % de las lesiones vesicales no sospechadas que, de lo contrario, pasarían desapercibidas. Por tanto, debe utilizarse como complemento de intervenciones de cirugía ginecológica mayor, así como de intervenciones quirúrgicas contra la incontinencia [18].

1.4. CLASIFICACIÓN

Grado*	Descripción
I	Hematoma Contusión, hematoma intramural Laceración parcial de la pared
II	Laceración Laceración extraperitoneal < 2 cm de la pared vesical
III	Laceración Laceración extraperitoneal > 2 cm o intraperitoneal < 2 cm
IV	Laceración Laceración intraperitoneal > 2 cm
V	Laceración Laceración intraperitoneal o extraperitoneal con extensión al cuello vesical al orificio ureteral (trígono)

Tabla 1. Escala de las lesiones vesicales. *Avanzar un grado en caso de lesiones múltiples hasta el grado III (Fuente [10]).

1.5. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La primera prioridad en el tratamiento de las lesiones vesicales es la estabilización del paciente y el tratamiento de las lesiones potencialmente mortales [10].

Traumatismos cerrados: rotura extraperitoneal

La mayoría de los pacientes con roturas extraperitoneales pueden ser tratados de forma segura, exclusivamente mediante drenaje con sonda, incluso en presencia de una extravasación retroperitoneal o escrotal extensa [10].

Traumatismos cerrados: rotura intraperitoneal

Las roturas intraperitoneales que tienen lugar tras un traumatismo cerrado siempre deben tratarse mediante exploración quirúrgica. Las laceraciones suelen ser amplias en estos casos, con el posible riesgo de peritonitis debida a la fuga de orina si no se trata [10].

Lesiones penetrantes

Todas las perforaciones vesicales como consecuencia de traumatismos penetrantes deben ser objeto de una exploración y reparación urgente [10].

Lesiones yatrogénicas

Pueden producirse perforaciones vesicales yatrógenas durante cualquier procedimiento pélvico, abdominal o vaginal. La identificación intraoperatoria inmediata es extremadamente importante para garantizar una reparación satisfactoria [9, 10].

2. TRAUMATISMO URETRAL

2.1. IDEAS GENERALES

El diafragma urogenital divide la uretra masculina en las porciones anterior y posterior. La uretra posterior está formada por la uretra prostática y membranosa. La uretra anterior consta de la uretra bulbar y peniana. En las mujeres sólo existe la uretra posterior; la uretra anterior corresponde a los labios menores, lo que es consecuencia de la separación persistente de los pliegues uretrales en la superficie ventral del tubérculo genital [19].

2.2. ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Lesiones uretrales en las mujeres

Son raras porque la uretra femenina es corta y móvil, sin fijaciones significativas al pubis. Suelen producirse en niñas. Se acompañan a menudo de fracturas pélvicas graves, en las que los fragmentos óseos de la pelvis fracturada pueden desgarrar la uretra. Las lesiones uretrales en mujeres se extienden con frecuencia al cuello de la vejiga o la vagina y, a menudo, alteran el mecanismo de continencia normal [19].

Lesiones uretrales posteriores

Accidentes de tráfico, caídas y lesiones por aplastamiento pueden ocasionar fracturas pélvicas, lo que origina lesiones de la uretra posterior. En conjunto, los traumatismos cerrados explican más del 90 % de las lesiones uretrales [20].

Las fracturas pélvicas inestables, las fracturas bilaterales de las ramas isquiopúbicas «fracturas por caídas a horcajadas» y la diástasis de la sínfisis del pubis son las que tienen más probabilidades de lesionar la uretra posterior. Inicialmente, la evaluación y el tratamiento de otras lesiones

asociadas suele ser más importante que la evaluación y el tratamiento de la lesión uretral [21].

Lesiones uretrales anteriores

Las lesiones uretrales anteriores se producen por traumatismos cerrados con más frecuencia que por traumatismos penetrantes (Tabla 2) [10].

Causa	Ejemplo
Traumatismo cerrado	<ul style="list-style-type: none"> • Accidentes de tráfico • Caída a horcajadas • Patada en el periné • Golpes en el periné por manillares de bicicletas, parte superior de vallas o cercas, vallas, etc.
Relaciones sexuales	<ul style="list-style-type: none"> • Fractura de pene • Estimulación intraluminal de la uretra
Traumatismo penetrante	<ul style="list-style-type: none"> • Heridas de bala • Heridas inciso punzantes • Mordeduras de perros • Empalamiento externo • Amputaciones del pene
Bandas de constricción	<ul style="list-style-type: none"> • Paraplejía
Lesiones iatrógenas	<ul style="list-style-type: none"> • Instrumental endoscópico • Sondas/dilatadores uretrales

Tabla 2: Etiología de las lesiones uretrales anteriores (Fuente [10])

2.3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO: ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

En ausencia de sangre en el meato o de hematoma genital, es muy improbable que exista una lesión urológica y se descarta mediante sondaje. El diagnóstico de lesión uretral aguda debe sospecharse a partir de la anamnesis. Una fractura pélvica, así como cualquier traumatismo externo del pene o periné, puede ser indicativa de una lesión uretral [17].

Los siguientes indicadores clínicos de traumatismo uretral agudo justifican una evaluación uretral completa: Sangre en el introito vaginal, hematuria, dolor al orinar o incapacidad de orinar, hematoma o hinchazón, próstata de ubicación alta. Cuando hay sangre en el meato uretral, no debe intentarse la instrumentación uretral hasta haber obtenido imágenes de toda la uretra. En un paciente inestable se puede intentar introducir una sonda uretral; no obstante, si existen

dificultades, ha de colocarse una sonda suprapúbica y realizar una uretrografía retrógrada cuando proceda [17].

Estudio de imagen

La uretrografía retrógrada es el método de referencia para evaluar las lesiones uretrales. En primer lugar, debe hacerse una radiografía pélvica para detectar fracturas pélvicas y cuerpos extraños, como balas. El aspecto radiológico de la uretra permite clasificar las lesiones y facilita el tratamiento posterior (Tabla 3) [15].

La ecografía no es una prueba habitual en la evaluación inicial de las lesiones uretrales, pero puede ser muy útil para determinar la posición de hematomas pélvicos o la localización exacta de la vejiga cuando está indicada una sonda suprapúbica [16].

La TAC y la RMN no tienen cabida en la evaluación inicial de las lesiones uretrales. Sin embargo, son útiles para definir la anatomía pélvica alterada después de lesiones importantes y

evaluar lesiones asociadas de los pilares del pene, la vejiga, los riñones y órganos intraabdominales [17].

Exploración endoscópica

La uretroscopia no tiene utilidad en el diagnóstico inicial de los traumatismos uretrales en los varones. Sin embargo, en las mujeres, en las

que la uretra corta descarta una uretrografía retrógrada adecuada, la uretroscopia es un complemento importante de la exploración física para identificar y clasificar las lesiones uretrales [22].

2.4. CLASIFICACIÓN

Grado	Descripción	Aspecto
I	Contusión	Sangre en el meato uretral; uretrografía normal
II	Lesión por estiramiento	Elongación de la uretra sin extravasación en la uretrografía
III	Rotura parcial	Extravasación de contraste en el foco de lesión con visualización de contraste en la vejiga
IV	Rotura completa	Extravasación de contraste en el foco de lesión sin visualización en la vejiga; < 2 cm de separación uretral
V	Rotura completa	Sección completa con > 2 cm de separación uretral o extensión a la próstata o vagina

Tabla 3: Clasificación de las lesiones uretrales (Fuente [23])

2.5. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento de las lesiones uretrales sigue siendo controvertido debido a la gran variedad de patrones de lesión, lesiones asociadas y opciones terapéuticas disponibles. Además, las lesiones uretrales son relativamente infrecuentes, de ahí la experiencia limitada de la mayoría de los urólogos de todo el mundo y la ausencia de estudios prospectivos aleatorizados.

Lesiones uretrales anteriores

Lesiones cerradas

Las roturas parciales pueden tratarse con una sonda suprapúbica o con sondaje uretral. La cistostomía suprapúbica tiene la ventaja de que no sólo deriva la orina del foco de lesión, sino que también evita la manipulación uretral, además de permitir la práctica de un estudio simultáneo en una fecha posterior. Las posibles complicaciones precoces de las lesiones uretrales agudas comprenden estenosis e infecciones [24].

Lesiones abiertas

Lesiones de la uretra masculina

Las heridas inciso-punzantes, las heridas de bala y las mordeduras por perros de la uretra

afectan con frecuencia al pene y los testículos y a menudo exigen una exploración inmediata. Durante la intervención quirúrgica puede evaluarse quirúrgicamente la lesión uretral y repararse en caso de ser necesario [25].

Lesiones de la uretra femenina

La mayoría de las roturas de la uretra femenina pueden suturarse de forma primaria. Estas lesiones se producen a menudo junto con roturas vesicales. Con frecuencia, cuando se va a reparar la lesión vesical de forma primaria, puede repararse la rotura uretral al mismo tiempo [3].

Lesiones uretrales posteriores

Es importante distinguir entre estenosis uretrales posteriores inflamatorias o yatrógenas y defectos por tracción uretral debidos a fracturas pélvicas reales, ya que los principios de su tratamiento quirúrgico son totalmente diferentes. El término «estenosis uretral» indica un estrechamiento de la luz de la uretra. En los defectos por tracción uretral, existe una separación entre los dos extremos, por lo demás normales, de la uretra. Se retraen los extremos desmembrados de la uretra y el espacio situado entre ellos se rellena de tejido fibroso. No existe pared uretral en el espacio cicatrizado y cualquier luz representa

simplemente un trayecto fistuloso entre los muñones uretrales. Otra diferencia entre las estenosis inflamatorias y los defectos por tracción radica en que los muñones uretrales no suelen estar fibróticos y pueden reanastomosarse sin tensión después de una lesión por tracción. Una vez anastomosados, cicatrizan habitualmente sin estenosis [26].

En el 20-60 % de los pacientes surge disfunción eréctil después de una rotura traumática de la uretra posterior [26].

Rotura uretral parcial

Las roturas parciales de la uretra posterior se tratan con una sonda suprapúbica o uretral. Se realiza una uretrografía a intervalos de dos semanas hasta que se produce la cicatrización. Pueden curar sin cicatrices u obstrucción significativa si se tratan sólo con derivación [3].

Rotura uretral completa

Entre las opciones de tratamiento agudo figuran:

- Uretroplastia abierta inmediata. Indicada cuando se asocian lesiones del cuello de la vejiga o rectales. Se realinea la uretra sobre una sonda [3, 27]. No está indicada en lesiones posteriores por las complicaciones (56% de impotencia, 21% de incontinencia, 49% de reestenosis) [3, 21, 28, 29].

- Uretroplastia primaria diferida. Indicada en rotura de la uretra femenina. Colocación de sonda suprapúbica en el momento inicial; reparación a los 7 días [30], vía retropúbica en las lesiones proximales y por vía vaginal en las distales [3].

- Uretroplastia diferida en el varón. La uretroplastia diferida es la intervención de elección y el método de referencia para tratar los defectos por tracción de la uretra posterior tras un mínimo de 3 meses del traumatismo, siguiendo un abordaje perineal en un tiempo [31].

3. TRAUMATISMO ESCROTAL

3.1. ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En los varones, los traumatismos genitales cerrados suelen producirse de forma unilateral. Tan sólo el 1% cursa con lesiones escrotales o testiculares bilaterales. Las lesiones escrotales penetrantes afectan a ambos testículos en el 30%

de los casos. Las lesiones genitales penetrantes se producen con otras lesiones asociadas en el 70% de los pacientes [32, 33].

Los traumatismos cerrados del escroto pueden causar luxación testicular, rotura testicular o hematoma escrotal subcutáneo. La luxación traumática del testículo es infrecuente. Es más habitual en las víctimas de accidentes de tráfico o atropellos de peatones. Se identifica una rotura testicular en alrededor del 50 % de los casos de traumatismo escrotal cerrado directo. Puede producirse bajo una compresión traumática intensa del testículo contra la rama inferior del pubis o la sínfisis, lo que origina una rotura de la albugínea testicular [33].

3.2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO: ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Traumatismos cerrados

La rotura testicular se acompaña de dolor inmediato, náuseas, vómitos y, a veces, desmayo. El hemiescroto es doloroso, aparece hinchado y está equimótico. El propio testículo puede ser difícil de palpar. Ha de realizarse una ecografía escrotal urgente para determinar si existe hematoma intra o extratesticular, así como contusión o rotura testicular [34].

Una ecografía Doppler en color puede aportar información útil cuando se emplea para evaluar la perfusión testicular. Cuando los estudios de imagen no pueden descartar definitivamente una rotura testicular está indicada una exploración quirúrgica [34].

Traumatismos penetrantes

Ante traumatismos penetrantes de los genitales externos en varones podría realizarse una uretrografía en todos los casos, con independencia del análisis de orina. El traumatismo pélvico o abdominal asociado también puede requerir una TAC abdominal [32, 33].

Tratamiento y pronóstico

Traumatismos cerrados

Los traumatismos cerrados del escroto pueden causar un hematocele significativo incluso sin rotura testicular. Se recomienda el tratamiento conservador en los hematoceles con un tamaño inferior a tres veces el del testículo contralateral [32].

En los hematoceles grandes suele fracasar el tratamiento conservador y a menudo se precisa cirugía diferida (> 3 días). Estos pacientes presentan una mayor tasa de orquiectomías que los intervenidos en la situación aguda, incluso en caso de testículos sin rotura [32].

La intervención quirúrgica precoz conlleva la conservación del testículo en > 90 % de los casos, en tanto que la cirugía diferida precisa una orquiectomía en el 45-55%. Ante una rotura testicular está indicada la exploración quirúrgica con extirpación de los túbulos testiculares necróticos y cierre de la albugínea. La luxación traumática del testículo se trata mediante recolocación manual y orquidopexia secundaria. Cuando no pueda realizarse una recolocación manual primaria está indicada una orquidopexia inmediata [6].

Traumatismos penetrantes

Las lesiones penetrantes del escroto precisan exploración quirúrgica con desbridamiento del tejido inviable. Dependiendo del grado de lesión, puede efectuarse una reconstrucción primaria del testículo y el escroto en la mayoría de los casos [35].

4. TRAUMATISMO PENEANO (ROTURA DE CUERPOS CAVERNOSOS)

4.1. ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En los varones, un golpe directo en el pene en erección puede causar una fractura de este. Normalmente, el pene sale de la vagina y golpea contra la sínfisis del pubis y el periné. Esto se produce con mayor frecuencia (60%) durante relaciones sexuales consentidas. La fractura del pene está causada por la rotura de la albugínea cavernosa y puede acompañarse de hematoma subcutáneo y lesiones del cuerpo esponjoso o la uretra [35].

4.2. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO: ANAMNESIS, EXPLORACIÓN FÍSICA Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La fractura del pene se acompaña de un sonido de agrietamiento («chasquido») o estallido súbito, dolor y desaparición inmediata de la tumescencia. Se produce una hinchazón local rápida, debida al hematoma en expansión, del cuerpo

del pene. La hemorragia puede propagarse por las fascias del cuerpo del pene y extenderse a la pared abdominal inferior cuando también se rompe la fascia de Buck. La rotura de la albugínea puede ser palpable si el hematoma no es demasiado grande. La exploración física y la anamnesis confirman habitualmente el diagnóstico, aunque en casos excepcionales puede ser necesaria una prueba de imagen [36].

Una cavernosografía o RMN puede identificar laceraciones de la albugínea en casos dudosos. En caso de laceración de la albugínea está indicada la corrección quirúrgica con sutura de la zona rota [36].

4.3. TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Traumatismos cerrados

Un hematoma subcutáneo, sin rotura asociada de la albugínea cavernosa, no precisa intervención quirúrgica. En estos casos se recomienda el uso de analgésicos y frío local [37].

Las lesiones benignas del pene pueden distinguirse de una fractura de pene porque esta última se asocia siempre a una desaparición postraumática rápida de la tumescencia. En caso de fractura de pene se recomienda una intervención quirúrgica con cierre de la albugínea. Se describen complicaciones postoperatorias en el 9 % de los casos, entre ellas, infección de la herida y disfunción eréctil en el 1,3 %. No se recomienda el tratamiento conservador de las fracturas de pene [37].

Traumatismos penetrantes

Ante un traumatismo penetrante del pene, se recomienda una exploración quirúrgica y desbridamiento conservador del tejido necrótico en la mayoría de las lesiones graves. El tratamiento conservador se recomienda en las lesiones superficiales pequeñas con fascia de Buck intacta [38].

BIBLIOGRAFÍA

1. Ben Y, C.D., Young J, Burgess A, *Hemorrhage associated with pelvic fractures: causes, diagnosis, and emergent management*. Am J Roentgenol 1991. **157**(5): p. 1005-14.
2. Pokorny M, P.J., Pierce J, *Urological injuries associated with pelvic trauma*. J Urol, 1979. **121**(4): p. 455-7.

3. M., K., *Pelvic fracture urethral injuries: the unresolved controversy*. J Urol 1999. **161**(5): p. 1433-41.
4. Carlin B, R.M., *Indications and techniques for urologic evaluation of the trauma patient with suspected urologic injury*. Semin Urol, 1995. **13**(1): p. 9-24.
5. Corriere J, S.C., *Management of the ruptured bladder: seven years of experience with 111 cases*. J Trauma 1986. **26**(9): p. 830-3.
6. Cass A, L.M., *Features of 164 bladder ruptures*. J Urol, 1987. **138**(4): p. 743-5.
7. Carroll P, M.J., *Major bladder trauma: mechanisms of injury and a unified method of diagnosis and repair*. J Urol 1984. **132**(2): p. 254-7.
8. Sandler C, G.S., Kawashima A, *Lower urinary tract trauma*. World J Urol 1998. **16**(1): p. 69-75.
9. Armenakas N, P.G., Fracchia J, *Iatrogenic bladder perforations: longterm follow up of 65 patients*. J Am Coll Surg 2004. **198**(1): p. 78-82.
10. Kitrey N, D.N., Hallscheidt P, Kuehhas F, Lumen N., Serafetinidis E, et al, *EAU Guidelines on Urological Trauma*, in *EAU Guidelines*. 2020, EAU Guidelines Office: Arheim, The Netherlands.
11. Rehm C, M.A., O'Malley K, Ross S, *Blunt traumatic bladder rupture: the role of retrograde cystogram*. Ann Emerg Med 1991. **20**(8): p. 845-7.
12. R, S., *Genitourinary trauma*. Emerg Med Clin North Am 1993. **11**(1): p. 137-45.
13. Hochberg E, S.N., *Bladder rupture associated with pelvic fracture due to blunt trauma*. Urology, 1993. **41**(6): p. 531-3.
14. Carroll P, M.J., *Major bladder trauma: the accuracy of cystography*. J Urol 1983. **130**(5): p. 887-8.
15. Bonavita J, P.H., *Trauma of the adult bladder and urethra*. Semin Roentgenol 1983. **18**(4): p. 299-306.
16. Horstman W, M.B., Heiken J, *Comparison of computed tomography and conventional cystography for detection of traumatic bladder rupture*. Urol Radiol, 1991. **12**(4): p. 188-93.
17. Dixon C, H.H., McAninch J, *Magnetic resonance imaging of traumatic posterior urethral defects and pelvic crush injuries*. J Urol 1992. **148**(4): p. 1162-5.
18. Gilmour D, D.P., Carey M, *Lower urinary tract injury during gynecologic surgery and its detection by intraoperative cystoscopy*. Obstet Gynecol, 1999. **94**(5): p. 883-9.
19. Perry M, H.D., *Urethral injuries in female subjects following pelvic fractures*. J Urol, 1992. **147**(1): p. 139-43.
20. C, D., *Diagnosis and acute management of posterior urethral disruptions*, in *Traumatic and reconstructive urology*, M. J, Editor. 1996, WB Saunders: Philadelphia. p. 347-355.
21. Chapple C, P.D., *Contemporary management of urethral trauma and the post-traumatic stricture*. Curr Opin Urol, 1999. **9**(3): p. 253-60.
22. J, M., *Urethral injuries in female subjects following pelvic fractures (editorial comment)*. J Urol 1992. **147**(1): p. 143.
23. Moore E, C.T., Jurkovich G, McAninch J, Champion H, Gennarelli T, et al., *Organ injury scaling. III: Chest wall, abdominal vascular, ureter, bladder, and urethra*. J Trauma, 1992. **33**(3): p. 337-9.
24. Jackson D, W.J., *Urethral injury: a retrospective study*. Br J Urol 1974. **46**(6): p. 665-76.
25. Husmann D, B.T., Wilson W., *Management of low velocity gunshot wounds to the anterior urethra: the role of primary repair versus urinary diversion alone*. J Urol, 1993. **150**(1): p. 70-2.
26. Martinez J, C.P., Garcia M, Martinez L, Iglesias J, Rodriguez J, *Excision and anastomotic repair for urethral stricture disease: experience with 150 cases*. Eur Urol, 1997. **32**(4): p. 433-41.
27. Antoci J, S.M., *Bladder and urethral injuries in patients with pelvic fractures*. J Urol, 1982. **128**(1): p. 25-6.
28. Webster G, M.G., Selli C, *Prostatomembranous urethral injuries: a review of the literature and a rational approach to their management*. J Urol 1983. **130**(5): p. 898-902.
29. A, M., *The role of delayed primary repair in the acute management of pelvic fracture injuries of the urethra*. Br J Urol, 1991. **68**(3): p. 273-6.
30. Hemal A, D.L., Gupta N, *Posttraumatic complete and partial loss of urethra with pelvic fracture in girls: an appraisal of management*. J Urol, 2000. **163**(1): p. 282-7.
31. M, L., *Traumatismos genitourinarios*, in *Terapéutica urológica práctica*, C. J, Editor. 2014, Nature Publishing Group Iberoamérica.S.L: Madrid. p. 113-129.
32. Monga M, H.W., *Testicular Trauma*. Adolesc Med, 1996. **7**(1): p. 141-8.
33. Cass A, L.M., *Testicular injuries*. Urology, 1991. **37**(6): p. 528-30.
34. Pavlica P, B.L., *Imaging of the acute scrotum*. Eur Radiol 2001. **11**(2): p. 220-8.
35. Nicolaisen G, M.A., Williams R, McAninch J, *Rupture of the corpus cavernosum: surgical management*. J Urol 1983. **130**(5): p. 917-9.
36. Uder M, G.D., Takahashi M, Derouet H, Defreyne L, Kramann B, et al, *MRI of penile fracture: diagnosis and therapeutic follow-up*. Eur Radiol, 2002. **12**(1): p. 113-20.

CAPÍTULO 07

TUMORES DE RIÑÓN

Dra. D^a BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ
Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca
Profesora Asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad de La Laguna
Facultativa Especialista de Área del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores o neoformaciones renales pueden ser tanto benignas como malignas, lo cual varían en sus manifestaciones clínicas y pronóstico [1].

Dentro de las lesiones benignas del adulto diferenciamos distintos tipos [2]:

- Quistes renales benignos.
- Adenoma renal cortical.
- Adenoma metanéfrico.
- Oncocitoma.
- Angiomiolipoma.
- Nefroma quístico (o multiloculado).
- Leiomioma.
- Otros:
 - Fibroma
 - Lipoma.
 - Tumor yuxtglomerular o Reninoma.
 - Linfangiomas, hemangiomas, malacoplaquia renal, colesteatoma.

Entre las lesiones malignas encontramos las siguientes:

- Carcinoma de células renales:
 - o Carcinoma de células claras.
 - o Carcinoma papilar.
 - o Carcinoma cromóforo.
 - o Carcinoma medular renal.
 - o Carcinoma asociado a enfermedad renal terminal o asociado a enfermedad quística.
 - o Carcinoma de conductos colectores de Bellini.

- o Carcinoma con translocación Xp11.
 - o Carcinoma asociado a neuroblastoma.
 - o Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes.
 - o Carcinoma de células renales inclasificable.
- Trataremos las patologías más prevalentes en los siguientes apartados.

2. ONCOCITOMA RENAL

Los oncocitomas son tumoraciones renales benignas que representan entre el 3 y el 7% del total de masas renales sólidas [3], el 18% de los tumores menores de 4 cm [4]. Estos tumores derivan de los túbulos distales, por lo que la distinción respecto a la variante eosinofílica de los carcinomas cromóforos puede ser especialmente difícil [5].

Macroscópicamente, los oncocitomas son de color claro o pardo rojizo, homogéneos y bien delimitados, aunque no están verdaderamente encapsulados. Entre el 33 y el 80% presentan una cicatriz central, pero la necrosis y la hipervascularización están ausentes como rasgos diferenciales con otras tumoraciones malignas de bajo grado [3].

A nivel microscópico predominan las células eosinofílicas redondeadas o poligonales uniformes dispuestas en nidos, cordones o túbulos, con núcleos uniformemente redondos y vesiculares y

nucleolos centrales prominentes. No suelen presentar una alta actividad mitótica ni crecimiento papilar. El microscopio electrónico revela un citoplasma repleto de mitocondrias, responsables de la eosinofilia citoplasmática y del color pardo macroscópico [5].

Según los hallazgos histológicos distinguimos 3 patrones: Organoide, tubuloquistico y alveolar. Frecuentemente encontramos masas mixtas que presentan distintas proporciones de los anteriores. Las células del tumor pueden infiltrar los tejidos blandos perirrenales y ocasionalmente pueden estar presentes dentro de vasos pequeños e incluso grandes, pero esto no afecta a su comportamiento clínico benigno. Aunque se han descritos casos raros y dudosos de metástasis, no se conoce ninguna muerte por la enfermedad [5].

Genéticamente, los oncocitomas no presentan trisomía 3p-, ni trisomía 7/17, ni pérdida de cromosomas múltiples. Habitualmente muestran pérdidas de los cromosomas Y y 1, y en unos pocos casos se han descrito translocaciones que afectan al cromosoma 11 (11q13). También se ha descrito la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 14q [3].

Se ha detectado un grupo de pacientes con múltiples lesiones oncóticas que ha derivado en el acuñamiento de oncocitosis: Algunos tumores presentaban una morfología híbrida entre oncocitomas y CCR cromóforo, lo que sugiere que estos tumores podrían estar genética o etiológicamente relacionados. Se ha propuesto la hipótesis de que los tumores cromóforos podrían representar una progresión genética/morfológica del oncocitoma. La mayor parte de los pacientes identificados pertenecían a familias afectadas por el síndrome de Birt-Hogg-Dubé [5].

El punto crucial es el diagnóstico diferencial de los oncocitomas (benignos) y los carcinomas cromóforos (malignos). La edad media en el momento de la presentación y el predominio masculino son similares en ambos tipos de tumores, y por lo general suelen detectarse incidentalmente [5]. El tamaño tumoral medio fue de entre 4 y 6 cm, similar al de los CCR [3]. La caracterización por medio de estudios de imagen es difícil y en ocasiones lleva a confusión, llegando al diagnóstico de certeza tras la cirugía. Suele ser típica en el TAC la cicatriz estrellada central, y en la

angiografía la disposición en rayos de rueda de las arterias nutricias. En la RMN, los hallazgos son una cápsula bien definida, la cicatriz estrellada central y la presencia de distintas intensidades en las imágenes de T1 y T2, aunque no son datos patognomónicos [6].

La mayoría de los autores descartan el diagnóstico mediante aspiración con aguja fina o biopsia renal debido a esta dificultad en el diagnóstico diferencial clínico con las formas granulares de carcinoma de células renales convencional o las variantes eosinofílicas del carcinoma de células renales cromóforo o cromofílico. Además, se ha descrito que hasta en un 32% de los casos coexisten el carcinoma de células renales y el oncocitoma en la misma lesión o en otras localizaciones del mismo riñón [6].

Por lo tanto, es difícil caracterizar estos tumores antes de la cirugía, lo que conlleva que se realice una nefrectomía ante la incertidumbre de que se trate de una neoplasia de mayor grado [3]. Si es posible, se prefiere una cirugía conservadora de nefronas, ya que estos tumores se caracterizan por la multicentricidad, la bilateralidad y la recidiva metacrónica hasta en un 13% de los casos. Las opciones de tratamiento en estos casos son la nefrectomía (tanto radical como parcial), la crioterapia y la radiofrecuencia [6].

3. ANGIOMIOLIPOMA

El angiomiolipoma es un tumor mesenquimal benigno que pertenece a la familia de los PEComas (tumores de células epitelioides perivasculares) que consiste en cantidades variables de tejido adiposo maduro, músculo liso y vasos de paredes gruesas [7]. La prevalencia general es del 0,44%. Se postula una influencia hormonal debido al predominio en el sexo femenino (prevalencia del 0,6% frente al 0,3% en hombres) y el escaso número de casos presentes antes de la pubertad, superando la mayoría de los pacientes los 50 años [3, 8]

Entre el 20 y el 30% se hallan en pacientes con el síndrome de esclerosis tuberosa (retraso mental, epilepsia, adenomas sebáceos cutáneos), que presentan penetrancia incompleta con sólo un 50% de los pacientes padeciendo angiomiolipomas. En esta población, la edad media de

aparición es 30 años y existe un predominio en mujeres de 2:1, con mayor tendencia a la bilateralidad y la multicentricidad (incluso en ganglios linfáticos, sin considerarse extensión metastásica), con mayor tasa de crecimiento y presentación sintomática [7, 8].

Aunque se trata de una lesión benigna por antonomasia, se han descrito localizaciones extrarrenales en ganglios linfáticos hiliares, retroperitoneo e hígado [8]. También se ha descrito una variante epitelioide maligna de angiomiolipoma que puede desarrollar metástasis, aunque es extremadamente rara. Además, algunas de estas tumoraciones presentan regiones de atipia celular, debiendo realizar un diagnóstico diferencial con fibrosarcomas, leiomiomas y liposarcomas. La inmunorreactividad positiva para HMB-45 (anticuerpo monoclonal frente a un antígeno asociado al melanoma) es característica del angiomiolipoma, lo cual es de gran utilidad en estos casos [2, 8].

Más de la mitad de los angiomiolipomas se diagnostican de manera incidental (sin manifestar clínica) y son de morbilidad muy baja. Sin embargo, debemos recordar las características del síndrome de Wunderlich [8], que aparece hasta en el 10% de los casos: Dolor en el flanco, hematuria, masa palpable y shock hipovolémico, que pueden llevar a la muerte si no son identificados y tratados rápidamente. Otras manifestaciones clínicas son la anemia y la hipertensión [3]. Se han identificado como factores de riesgo para el sangrado el tamaño tumoral, el grado del componente angiogénico y la presencia de esclerosis tuberosa. También se ha descrito una mayor tendencia al sangrado durante el embarazo [7, 8].

La primera sospecha diagnóstica suele realizarse por ecografía, observándose un nódulo intrarrenal de tamaño variable pero característicamente hiperecogénico y sin calcificaciones, de la misma densidad que la grasa perirrenal. Si se realiza una angiografía renal suele observarse un aumento de la vascularización con dilataciones aneurismáticas que sugieren altamente esta entidad patológica. Sin embargo, la TAC se considera una modalidad más útil y fiable para el diagnóstico, estableciéndose que la presencia de una pequeña cantidad de grasa en una tumoración renal (valor de -25 UH o menor) prácticamente

excluye al CCR y es diagnóstica de angiomiolipoma [9]. Esta certeza se ve disminuida cuando la proporción de tejido adiposo maduro es pequeña. En estos casos son de utilidad las imágenes con supresión de grasa de la RMN, utilizándose también en aquellos casos en los que la TAC está contraindicada [3]. La biopsia renal percutánea es un recurso rara vez utilizado; si no es posible asegurar la naturaleza benigna o maligna de la tumoración, éste debe de ser manejada como un tumor maligno [7].

A la hora de plantear el tratamiento hemos de tener en cuenta la evolución natural de la enfermedad, poniendo especial atención en el ya comentado riesgo de hemorragia. Los angiomiolipomas sintomáticos suelen ser los más grandes, estableciéndose un punto de corte generalmente aceptado de 4 cm. Los angiomiolipomas multicéntricos y los que aparecen en pacientes con esclerosis tuberosa presentan una velocidad de crecimiento del 20% anual, a diferencia de los esporádicos en los que es del 5%. Debido a esto, se considera que las lesiones menores de 4 cm pueden ser sometidos a observación expectante, con controles cada 6-12 meses para definir la velocidad de crecimiento y la importancia clínica, reservando las medidas invasivas para los tumores más grandes, sobre todo si se presenta clínica, y en mujeres en edad fértil [8].

Dentro de los tratamientos invasivos, se ha de procurar realizar preservación renal, por lo que se prefiere la embolización selectiva o la nefrectomía parcial. La embolización arterial selectiva suele asociarse a un mayor riesgo de recurrencia con la consiguiente necesidad de segundos tratamientos. Sin embargo, cuando nos hallamos ante una hemorragia aguda o potencialmente fatal, la nefrectomía radical es la técnica más utilizada. En aquellos pacientes con esclerosis tuberosa, enfermedad multicéntrica o insuficiencia renal previa, debe considerarse la embolización selectiva, tanto como tratamiento previo a la cirugía como definitivo. También se ha planteado en algunos ensayos clínicos en pacientes con esclerosis tuberosa con lesiones bilaterales la reducción del tamaño de estas con inhibidores de la vía de la mTOR (mammalian target of rapamycin) como el everolimus [3, 7].

4. CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Podemos definir al carcinoma de células renales (CCR) como aquella enfermedad en la que se produce una transformación de las células del parénquima renal, las cuales proliferan de manera anormal e incontrolada, pudiendo afectar a órganos vecinos y diseminarse a otras partes del cuerpo [7].

Representa el 2-3% de los tumores que afectan al ser humano, siendo más incidente en los países desarrollados, con un incremento anual de la incidencia del 2%. En el año 2018 se diagnosticaron en la Unión Europea aproximadamente 99.200 nuevos casos de CCR y 39.100 muertes relacionadas con el cáncer renal. Es más frecuente en hombres que en mujeres, con una relación 1,5:1, presentando un pico de incidencia entre los 60 y los 70 años. Entre el 25 y el 40% de los tumores renales se diagnostican como masas

incidentales gracias a las mejoras en el diagnóstico por imagen, motivo por el cual también ha aumentado la tasa de incidencia en los últimos 30 años aproximadamente en un 6% [7].

4.1. CLASIFICACIÓN

Los CCR comprenden un amplio espectro de entidades histopatológicas de diversas estirpes, aunque destacamos fundamentalmente 5 de ellas [1, 10, 11]:

– Carcinoma de células claras (figura 1): Constituye el 70-80% de los CCR, la variedad más frecuente. Su nombre deriva de la presencia mayoritaria de células con citoplasma claro (debido a la abundancia de lípidos y glucógeno intracitoplasmáticos), fundamentalmente en los tumores de bajo grado. Aunque suelen estar bien delimitados, la cápsula suele estar ausente.

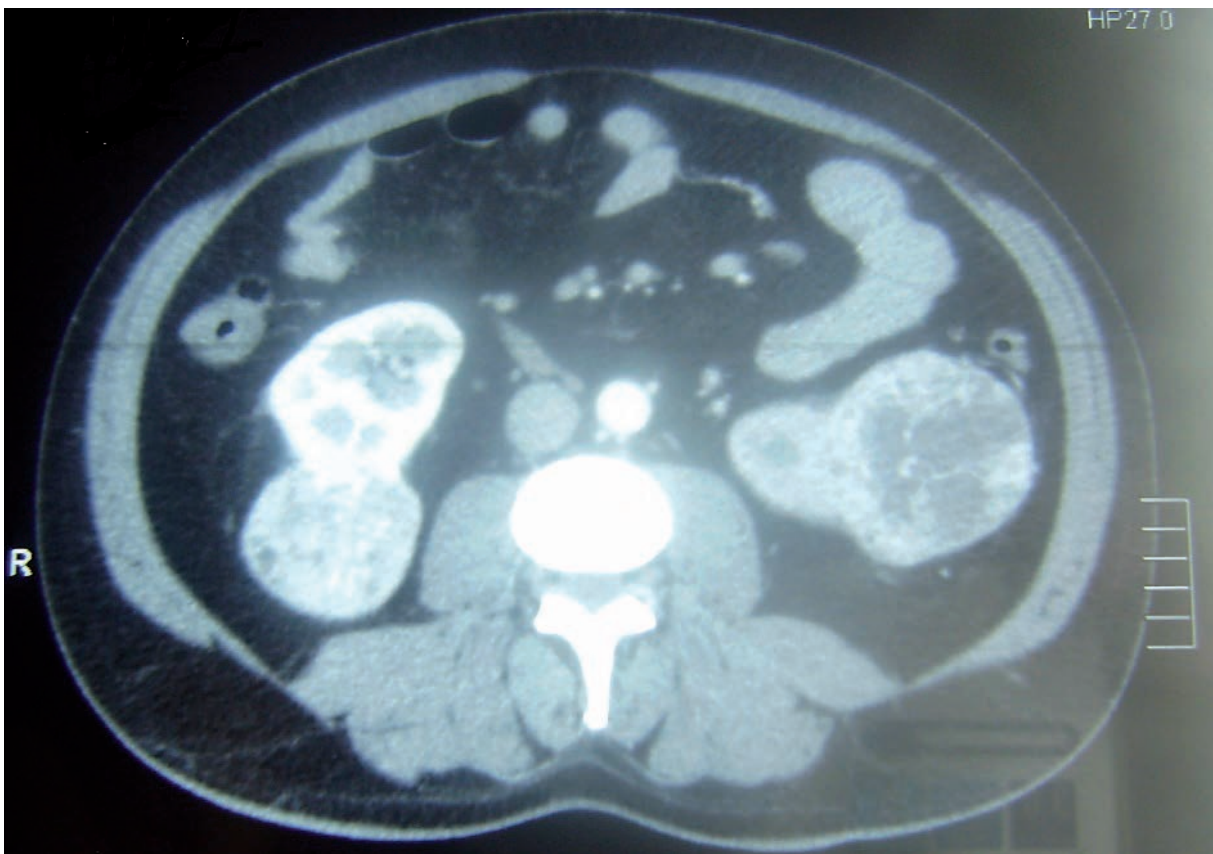


Figura 1. Carcinoma renal de células claras bilateral en varón de 45 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

– Carcinoma papilar (o cromófilo): Es el segundo en frecuencia de los originados en el epitelio tubular renal, comprendiendo el 10-15% de los casos en la mayoría de las series quirúrgicas. Suele ser más frecuente en pacientes con insuficiencia renal terminal y enfermedad quística renal adquirida. En general, su pronóstico es mejor que el CCR tipo células claras. Según las células más abundantes en cada tumor pueden definirse dos tipo de carcinomas papilares: el tipo 1, con células basófilas de citoplasma escaso, y el tipo 2, potencialmente más agresivo y que suele diagnosticarse en estadios más avanzados, con células eosinófilas y citoplasma granular abundante.

– Carcinoma cromóforo: Representa el 5% de los carcinomas renales y es más frecuente en la 6ª década de la vida. Está compuesto por células de citoplasma claro o eosinófilo que se tiñe de azul con el tinte de hierro coloidal de Hale, y posee muchas microvesículas y un halo perinuclear. Casi todos los estudios sugieren mejor pronóstico que el carcinoma de células claras (excepto si existe transformación sarcomatoide).

– Carcinoma de los ductos colectores: Se describe en menos del 1% de los carcinomas de células renales. Suele aparecer como canales irregulares alineados sobre un estroma desmoplásico con un epitelio muy atípico, lo cual corresponde a su origen en la porción cortical de los túbulos colectores. Se relaciona con un peor pronóstico, asociando generalmente metástasis ganglionares y viscerales al diagnóstico, respondiendo generalmente a la combinación de gemcitabina y cisplatino.

– Carcinoma de células renales inclasificable: Categoría diagnóstica que engloba a los tumores que no encuadran en ninguna de las otras descritas, constituyendo un 4-5% de todos los carcinomas renales. Incluye a una gran variedad de lesiones genéticas y estructurales, aunque las más comunes son células sarcomatoides sin reconocerse elementos epiteliales, producción de mucina, mezcla de elementos estromales y epiteliales y tipos celulares irreconocibles. Su comportamiento suele ser muy agresivo, lo cual conlleva un pronóstico muy malo.

Tipo de tumor		Características macroscópicas	Características microscópicas	Alteraciones cromosómicas / genéticas
Carcinoma de células renales tipo células claras		Bien delimitado, cápsula ausente. Superficie amarillo-dorada, frecuente necrosis y hemorragia	Citoplasma ópticamente vacío, membrana citoplásmica muy bien definida	Pérdida del crom 3p, mutación del gen de von Hippel-Lindau (VHL) en crom 3p25; Genes supresores de tumores <i>SETD2</i> , <i>BAP1</i> y <i>PBRM1</i>
Carcinoma de células renales papilar	Tipo 1	Células organizadas siguiendo patrones fusiformes, áreas de hemorragia interna y alteraciones quísticas, sobre todo en los tumores más grandes	Capa única de cel. Basófilas rodeando la membrana basal; citoplasma claro escaso y núcleo hiper cromático	Trisomía de los cromosomas 3q, 7, 12, 16, 17 y pérdida del cromosoma Y
	Tipo 2		Papilas recubiertas de cel. con abundante citoplasma granular eosinófilo, nucleolo prominente asociado a áreas de necrosis	
Carcinoma de células renales tipo cromóforo		Tumoración anaranjada que se vuelve gris al fijarla (azul con tinte de hierro coloidal de Hale)	Cel. grandes pálidas con citoplasma reticulado y halos perinucleares	Combinación de la pérdida de los crom. 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21

Tabla 1. Características macroscópicas, microscópicas y cromosómicas de los carcinomas de células renales (Fuente [12]).

El carcinoma de células renales puede desarrollarse de manera esporádica o como reflejo de un síndrome familiar en enfermedades hereditarias, tales como la enfermedad de von Hippel-Lindau, el síndrome de Birt-Hogg-Dubé, el carcinoma de células renales papilar familiar y el síndrome hereditario de leiomiomatosis y carcinoma de células renales [13].

4.2. ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia exacta del carcinoma de células renales es desconocida, aunque se han investigado múltiples factores de riesgo [7]:

- Tabaco: Relación directamente proporcional entre la duración del hábito tabáquico y la aparición de los tumores, e inversamente proporcional entre la edad de adquisición del hábito y su aparición. Mayor riesgo para el consumo de cigarrillos con filtro y para el tabaco sin humo (mayor concentración de nitrosaminas específicas).

- Obesidad: Un elevado consumo de carne, una elevada ingesta calórica total y bajos niveles de vitamina E y magnesio también han sido descritos como factores dietéticos relacionados con el cáncer de células renales.

- Hipertensión arterial, diabetes mellitus.

- Insuficiencia renal terminal, riñón poli-
quístico del adulto.

- Exposición al cadmio, hidrocarburos Aromáticos, asbesto (aunque es más típico de los mesoteliomas), ... Los datos son inconcluyentes.

- Thorotrast (aunque más típico de angiosarcoma hepático).

- Abuso de fármacos: Fenacetina (más típico de carcinoma de células transicionales de vejiga); tratamiento crónico con diuréticos.

El método más importante para la prevención primaria del cáncer renal es eliminar el tabaco y evitar obesidad (Grado de Recomendación: fuerte) [7].

4.3. GENÉTICA

Desde el punto de vista genético, los carcinomas de células renales tipo células claras se caracterizan por la pérdida de material en el cromosoma 3p; el 50% muestra mutaciones somáticas en el gen von Hippel-Lindau (VHL) y otro 10-20% presenta hipermetilaciones en el mismo gen, que lo inactivan. Para que un tumor sea clasificado como carcinoma papilar de células renales han de demostrarse una serie de cambios genéticos: Trisomía de los cromosomas 3q, 7, 12, 16, 17 y 20 o pérdida del cromosoma Y [12].

La tabla 2 muestra síndromes familiares que asocian tumores renales.

Síndrome	Gen	Cromosoma	Tumor renal	Patología asociada
Von Hippel-Lindau	VHL pVHL	3p25	CCR-CC múltiple/ bilateral	Hemangiomas, CNS y retiniano, tumores pancreáticos
CCR papilar hereditario	c-MET HGF-R	7q31	CCR papilar tipo 1	Ca mama, pulmón, páncreas, biliar, melanoma
Esclerosis tuberosa	TSC-1 Harmatina TSC-2 Tuberina	9q34 16p13	Angiomiolipomas múltiple/bilateral CCR-CC	Angiofibromas cutáneos, fibromas subungueales
Leiomiomatosis hereditaria	FH	1q42-43	CCR papilar tipo 2	Leiomiomas uterinos, cutáneos. Leiomiosarcomas.
Sind de Birt-Hogg-Dubé	BHD Foliculina	17p11.2	Ca cromóforo CCR-CC Oncocitoma	Foliculomas faciales, quistes pulmonares, lipomas múltiples, neumotórax espontáneo
CCR familiar no VHL sin traslocación de cromosoma 3	TRC8?	Desconocido	CCR-CC múltiple bilateral	
CCR familiar con traslocación constitucional del cromosoma 3	FIHT? TRC8?	3p14 3q13.3 3q21	CCR-CC múltiple bilateral	Ca tiroides, vejiga, páncreas, estómago

Tabla 2. Cánceres renales familiares (Fuente [14])

La enfermedad de von Hippel-Lindau

Es un trastorno autosómico dominante que se produce por una pérdida de heterocigosidad del gen VHL localizado en el cromosoma 3p25-26, afectando a 1/36000 recién nacidos al año. Se caracteriza por la presencia de carcinoma de células renales (sobre todo de la variante de células claras), feocromocitoma, angiomas retinianos y hemangioblastomas del tronco encefálico, el cerebelo o la médula espinal, aunque también pueden aparecer quistes renales y pancreáticos, tumores del oído interno y cistoadenomas papilares del epidídimo. La penetrancia de estos rasgos no es completa, pudiendo aparecer algunos de ellos agrupados en ciertas familias sin manifestarse otros [15]. Esto se debe a diferentes mutaciones en el área cromosómica nombrada, pudiendo distinguir 3 variantes: Reno-óculo-cerebral (60-80%), reno-cerebral (asociada a feocromocitoma) y feocromocitoma aislado (10-15%). El gen VHL codifica una proteína que se une a las elonginas B, C y CUL-2, formando el complejo E3 ubiquitina-ligasa involucrada en la regulación del HIF-1a e HIF-2a, que a su vez regulan la expresión del factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF) [13].

El carcinoma de células renales se desarrolla en aproximadamente el 50% de los pacientes con esta enfermedad, con una aparición bilateral y multifocal en pacientes jóvenes (entre la tercera y la quinta décadas de vida) [15]. Se recomienda en seguimiento de las masas renales hasta que la mayor alcance los 3 cm de diámetro para reducir el número de intervenciones [7].

4.4. CLÍNICA

Más del 50% de los CCR se diagnostican cuando son asintomáticos (incidentalomas). La triada clásica de dolor en flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable sólo se encuentra en el 6-10% de los casos y se asocia a enfermedad avanzada. Sin embargo, es frecuente encontrar la presencia de síndromes paraneoplásicos (30%), como hipertensión, caquexia, pérdida ponderal, pirexia, neuromiopatía, amiloidosis, elevación de la VSG, anemia, disfunción hepática (síndrome de Stauffer), hipercalcemia, policitemia, etc. Es más rara la aparición como primera manifestación de la enfermedad de síntomas derivados de la enfermedad metastásica,

como dolor óseo o tos persistente. También es sugestivo de tumor renal la aparición brusca de un varicocele ipsilateral [7].

La exploración física tiene un papel limitado, ya que se asocia a estadios avanzados, pero si se encuentra alguno de los siguientes hallazgos debe de realizarse rápidamente una prueba de imagen: masa abdominal palpable, adenopatía cervical palpable, varicocele no reducible y edema bilateral en miembros inferiores (sugiere afectación venosa) [7].

Hasta el 30-50% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, siendo las localizaciones más frecuentes pulmón, hueso e hígado. La diseminación se produce fundamentalmente por vía hematogena, pasando desde la vena renal a la vena cava inferior [7].

Estas masas renales suelen diagnosticarse por ecografía, tanto en presencia de los síntomas descritos como al evaluar al paciente por otros motivos (en estos casos, utilizamos el nombre de masas incidentales o incidentalomas). El Gold estándar del diagnóstico de extensión del CCR es el TAC helicoidal, con el cual se evalúa el tumor primario, su extensión extrarrenal y proporciona información sobre la afectación venosa, el crecimiento de adenopatías locorregionales, el estado de las glándulas suprarrenales y del hígado, así como del funcionamiento y morfología del riñón contralateral. Debe realizarse cortes antes y después de la administración de contraste intravenoso para valorar el realce en unidades Hounsfield. La TAC torácica es la prueba más precisa para estatificar el tórax, aunque debe solicitarse al menos una radiografía de tórax de manera rutinaria para descartar la presencia de metástasis [7].

La RMN se reserva para los pacientes con enfermedad localmente avanzada, sospecha de afectación venosa, insuficiencia renal o alergia al contraste intravenoso. Si la valoración del trombo tumoral o de la afectación venosa es dudosa mediante TAC, la RMN también puede ser útil, al igual que la ecografía Doppler y la transesofágica. Otro diagnóstico controvertido en el que la RMN y la ecografía potenciada con contraste pueden aportar más información es en los quistes renales complejos (Bosniak IIF-III), ya que su sensibilidad y especificidad es mayor que con el TAC [7].

En la tabla 3 se resume la clasificación de los quistes renales según Bosniak, para la cual se tienen en cuenta los hallazgos de TAC [16].

Bosniak	Características	Pronóstico/ Seguimiento
I	Quiste benigno con pared fina, sin septos, calcificaciones ni componente sólido. Densidad = agua, no realce con contraste.	Benigno
II	Quiste benigno con septos finos. Puede tener calcificaciones en la pared o los septos. < 3cm, márgenes lisos sin realce.	Benigno
IIF	Más septos, mínimo realce. Posible engrosamiento leve de septo o pared. Puede haber calcificaciones o cierto componente sólido, pero sin realce. También puede ser quiste intrarrenal, de alta atenuación, sin realce, ≥ 3 cm. Márgenes lisos.	Seguimiento estricto (5 años) o cirugía. > 50% malignidad.
III	Masas quísticas indeterminadas que tienen paredes o septos engrosados e irregulares en los que puede encontrarse realce.	Seguimiento estricto o cirugía. > 50% malignidad.
IV	Lesiones claramente malignas con componentes de tejido blando con realce.	Se recomienda cirugía. Casi siempre malignos.

Tabla 3. Clasificación de los quistes renales según Bosniak (Fuente [16]).

4.5. ESTADIAJE Y GRADO DE FUHRMAN

El estadiaje pretende establecer la extensión tumoral valorando el tumor primario (T), los ganglios linfáticos (N) y las metástasis a distancia

(M). En el año 2017 se ha actualizado la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) y de la Union Internationale Contre le Cancer de 2002 (Tabla 4) [17].

<p>T Tumor Primario</p> <ul style="list-style-type: none"> - TX El tumor primario no ha podido ser evaluado - T0 No evidencia de tumor primario - T1 Tumor ≤ 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón <ul style="list-style-type: none"> o T1a Tumor ≤ 4 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón o T1b Tumor > 4 cm pero ≤ 7 cm en su mayor dimensión - T2 Tumor > 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón <ul style="list-style-type: none"> o T2a Tumor > 7 cm pero ≤ 10 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón o T2b Tumor > 10 cm, limitado al riñón - T3 Tumor se extiende a las venas principales o la grasa perirrenal pero no a glándula suprarrenal ipsilateral o más allá de la fascia de Gerota <ul style="list-style-type: none"> o T3a Tumor invade la vena renal o sus ramas segmentarias, o el sistema pielocalicial, o la grasa perirrenal y/o del seno renal, pero sin sobrepasar la fascia de Gerota o T3b Tumor se extiende por la vena cava por debajo del diafragma o T3c Tumor se extiende por la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava - T4 Tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluye la extensión por contigüidad de la glándula suprarrenal ipsilateral) <p>N Nódulos linfáticos regionales</p> <ul style="list-style-type: none"> - NX Ganglios linfáticos regionales no han podido ser evaluados - N0 No metástasis en los ganglios linfáticos regionales - N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales <p>M Metástasis a distancia</p> <ul style="list-style-type: none"> - MX Metástasis a distancia no han podido ser evaluadas - M0 No metástasis a distancia - M1 Metástasis a distancia

Tabla 4. Clasificación TNM del carcinoma de células renales.(Fuente [17]).

Estadaje pTNM			
E-I	T1	N0	M0
E-II	T2	N0	M0
E-III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
E-IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tabla 4 (cont). Clasificación TNM del carcinoma de células renales.(Fuente [17]).

Se consideran ganglios linfáticos locorregionales los del hilio renal, cava (paracava, precava y retrocava), interaortocava, aórticos (paraaórticos, preaórticos y retroaórticos). Si se viesen afectados ganglios linfáticos de otras áreas se considerarán metástasis a distancia. Por otra parte, cuando existe afectación de la glándula suprarrenal se debe considerar si esto ocurre por el propio crecimiento del tumor (afectación por contigüidad, lo que se considera como T4) o si no existe contigüidad (se considera M1) [17].

Desde el punto de vista histológico, los tumores renales suelen ser redondeados, de un tamaño variable, y bien delimitados, presentando generalmente una pseudocápsula. También es frecuente encontrar tanto áreas de necrosis y/o hemorragia, como quistes o calcificaciones. El

sistema excretor renal puede estar desplazado o infiltrado, al igual que la fascia de Gerota [17].

El grado de Fuhrman ha sido hasta ahora el método de estadaje histológico más utilizado, habiendo demostrado buena correlación con el pronóstico, aunque difícil de reproducir; en él se clasifica los núcleos según su tamaño, la irregularidad de la membrana nuclear y la prominencia del nucleolo [18]. Por ello se ha desarrollado un sistema de gradación modificado basado en la prominencia del nucleolo en las tres primeras categorías, mientras que el grado 4 tiene en cuenta la presencia del pleomorfismo nuclear, el cual se conoce como el grado WHO/ISUP (Tabla 5) [19]. Este sistema es útil en los CCR tipo células claras y papilar, pero no tanto para el CCR cromóforo y no ha sido validado en el resto de los subtipos histológicos [20].

GX	No puede valorarse el grado
G1	Nucleolo ausente o discreto y basófilo con aumento 400x
G2	Nucleolo evidente y eosinófilo con aumento 400x, visible pero no prominente con aumento 100x
G3	Nucleolo evidente y eosinófilo con aumento 100x
G4	Pleomorfismo nuclear marcado y/o células gigantes multinucleadas y/o diferenciación rabdoide o sarcomatoide

Tabla 5. clasificación del grado tumoral según WHO/ISUP (Fuente [20])

4.6. FACTORES PRONÓSTICOS

Se han descrito múltiples factores pronósticos en los CCR, pero destacamos los siguientes [7]:

– Factores anatómicos: el tamaño tumoral, la invasión venosa, el compromiso adrenal y la presencia de afectación ganglionar o metastásica se incluyen en el sistema de clasificación TNM.

– Factores histológicos: incluyen el grado tumoral, el subtipo de CCR, la presencia de rasgos sarcomatoides, invasión microvascular, necrosis tumoral o invasión del sistema colector. Con respecto al grado tumoral, por el momento, el grado de Fuhrman es el único que se incluye en los nomogramas.

– Factores clínicos: el estado general o performance status, los síntomas locales, presencia de caquexia o anemia, recuento de plaquetas, ratio neutrófilos/linfocitos PCR, albúmina.

– Factores moleculares: ninguno ha demostrado significación pronóstica.

Generalmente estos factores se combinan en nomogramas pronósticos que poseen suficiente validez externa, pudiendo ser utilizados tanto antes como después de la cirugía [7].

4.7. TRATAMIENTO

Tratamiento del tumor renal localizado

El tratamiento de los tumores renales va a depender del estadio. La nefrectomía radical continúa siendo el único tratamiento curativo en los pacientes con CCR localizado, ofreciendo una oportunidad razonable de curación, sea cual sea la vía de abordaje quirúrgico utilizada (abierta o laparoscópica). El concepto de radicalidad conlleva la exéresis en bloque del riñón, la grasa perirrenal y la fascia de Gerota. La resección de la glándula suprarrenal no se recomienda si ésta es normal en la TAC preoperatorio, y si se descarta

la invasión directa de la misma por un tumor del polo superior [21].

La cirugía conservadora de la nefrona consiste en la resección local completa de un tumor renal, dejando la mayor cantidad posible de parénquima funcional normal en el riñón afectado (Figura 2) [3]. Las indicaciones absolutas de la nefrectomía parcial son la existencia de un riñón único anatómico o funcional y la existencia de un cáncer de células renales bilateral, constituyendo las indicaciones relativas la presencia de un riñón contralateral funcional pero afecto por alguna dolencia que pueda comprometer su función en el futuro y el diagnóstico de un tumor renal hereditario con un alto riesgo de desarrollar enfermedad bilateral. También se ha demostrado su utilidad en pacientes con tumores menores de 4 cm de diámetro, en los que se consigue unas tasas de supervivencia total y libre de recidiva y/o metástasis similares a las de los pacientes sometidos a nefrectomía total. Se han descrito resultados oncológicos parecidos también en tumores de hasta 7 cm de diámetro con un margen quirúrgico mayor de 1 mm, aunque en estos casos se ha de intensificar en seguimiento por existir un mayor riesgo de recidiva local [21].

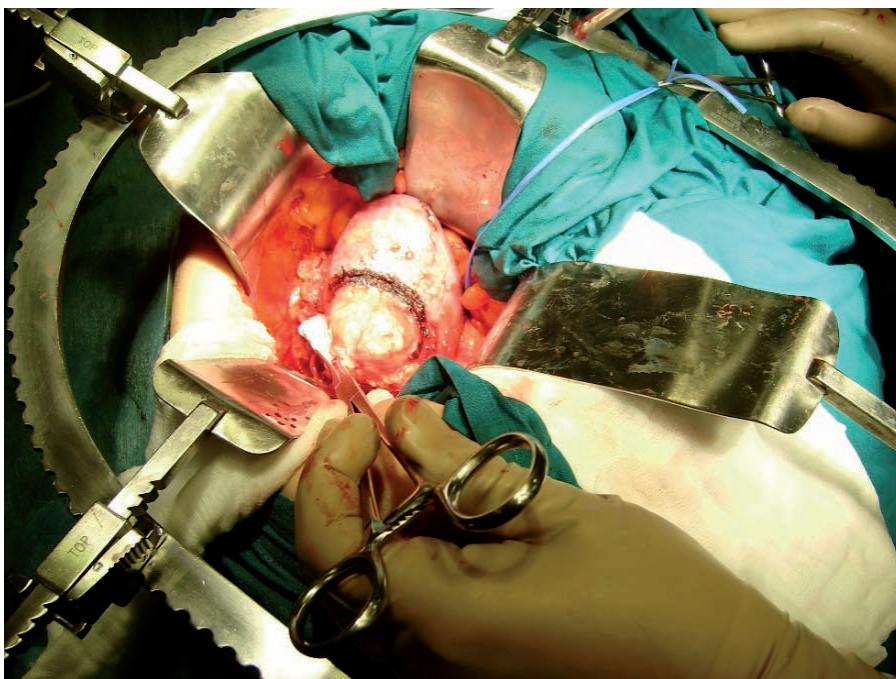


Figura 2. Tumorectomía de carcinoma papilar tipo II en riñón izquierdo en varón de 35 años (Fuente: Cirujanos: Dr. Juan M. Silva Abuín y Dra María Fernanda Lorenzo Gómez. Archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Las directrices actuales de las guías clínicas europeas, con un grado de recomendación fuerte, son [7]:

- Ofrecer nefrectomía radical a paciente con tumores T2 y masas localizadas que no puedan ser tratadas con nefrectomía parcial;
- Debe ofrecerse nefrectomía parcial (por cualquier vía, incluyendo la abierta) a aquellos pacientes con tumores T1;
- No debe realizarse cirugía mínimamente invasiva si ésta va a comprometer los resultados oncológicos, funcionales o perioperatorios.

Las técnicas mínimamente invasivas como la radiofrecuencia percutánea, la crioterapia, las microondas y la ablación focal por ultrasonidos de alta intensidad (HIFU) se han propuesto como posibles alternativas al tratamiento quirúrgico

en el carcinoma de células renales. Estas técnicas presentan una menor morbilidad, y se indican en el tratamiento de pacientes frágiles o de alto riesgo con múltiples comorbilidades y masas renales pequeñas que no pueda soportar una cirugía convencional. Sin embargo, debe advertirse que existe un mayor riesgo de recurrencia local o de progresión tumoral [7].

Tratamiento del tumor renal localmente avanzado

Como decíamos en el apartado anterior, la nefrectomía radical es el tratamiento de elección. Sin embargo, hay situaciones en las que el tumor puede ser irreseccable (Figura 3). En ese caso, la embolización puede controlar los síntomas como la hematuria macroscópica/anemizante o el dolor [7].

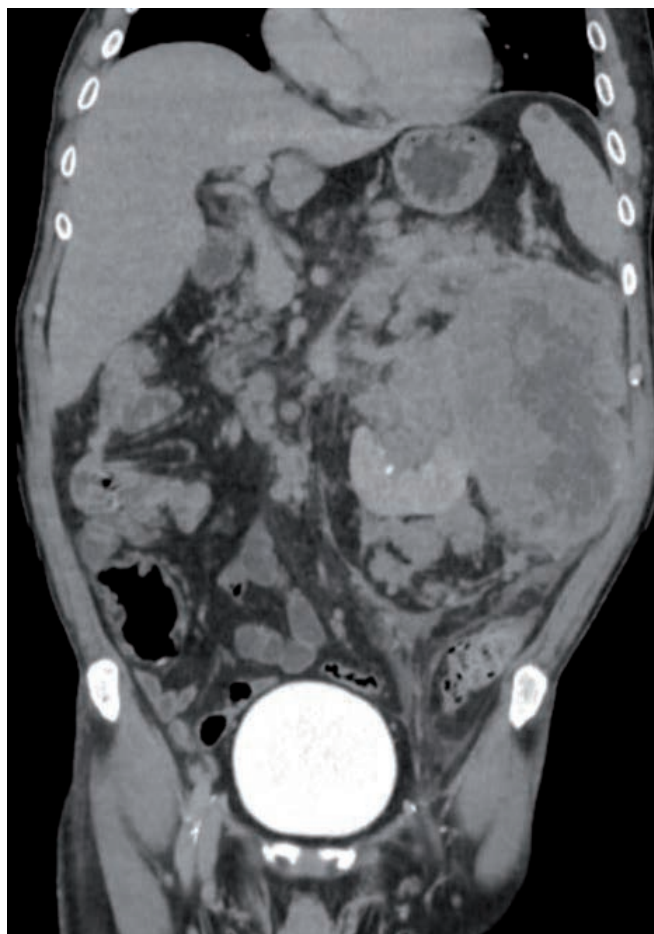


Figura 3. Tumor renal izquierdo irreseccable que invade pared abdominal en varón de 45 años. Falleció a los 2 meses del diagnóstico. (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

La linfadenectomía debe ser realizada cuando existen ganglios linfáticos clínicamente evidentes (en pruebas de imagen o palpables) para un mejor estadiaje del paciente, pero no aporta beneficios en la supervivencia global ni cáncer-específica [7].

En el caso de encontrar en el estudio de extensión o en la cirugía un trombo tumoral afectando a la vena renal o vena cava, debe realizarse nefrectomía radical + resección del trombo tumoral, sobre todo en pacientes en los que no se han evidenciado metástasis a distancia [7].

No se ha demostrado que la terapia adyuvante con inhibidores de la tirosín-kinasa ofrezcan beneficios en pacientes con enfermedad localmente avanzada sin metástasis [7].

Tratamiento del tumor renal avanzado o metastásico

Alrededor de un tercio de los pacientes con carcinoma de células renales presentan metástasis al diagnóstico (enfermedad metastásica sincrónica), y entre el 40 y el 50% presenta metástasis a distancia después del diagnóstico inicial. En estos casos se considera que la cirugía renal es una

nefrectomía citorreductora, ya que el objetivo es disminuir la masa tumoral y no un tratamiento con intención curativa. Está indicada en pacientes metastásicos de bajo riesgo según el sistema pronóstico MSKCC y en aquellos oligometastásicos en los que podemos asegurar la resección completa de las metástasis. Puede considerarse también en pacientes de riesgo intermedio con buena respuesta a la terapia sistémica [7].

Para la valoración de ese riesgo en pacientes metastásicos se utilizan fundamentalmente dos sistemas pronósticos:

- El sistema pronóstico para el carcinoma de células renales metastásico del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC/Motzer): se considera riesgo bajo o favorable si no han ningún factor de riesgo, riesgo intermedio si el paciente presenta uno o dos factores de riesgo y riesgo alto o pobre si presenta entre 3 y 6 factores de riesgo (Tabla 6) [22];
- El modelo de riesgo de la Metastatic Renal Cancer Database Consortium (IMDC): la distribución de riesgo bajo o favorable, riesgo intermedio y riesgo alto o pobre es igual que en la escala anterior (Tabla 7) [23].

Factores de riesgo	Punto de corte
Karnofsky <i>performance status</i>	< 80%
Tiempo desde el diagnóstico al tratamiento sistémico	< 12 meses
Hemoglobina	< límite inferior del rango del laboratorio de referencia
Calcio sérico corregido	> 10,0 mg/dL (2,4 mmol/L)
LDH	> 1,5x límite superior de la normalidad

Tabla 6. sistema pronóstico para el carcinoma de células renales metastásico del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC/Motzer) (Fuente [22]).

Factores de riesgo	Punto de corte
Karnofsky <i>performance status</i>	< 80%
Tiempo desde el diagnóstico al tratamiento	< 12 meses
Hemoglobina	< límite inferior del rango del laboratorio de referencia
Calcio sérico corregido	> 10,0 mg/dL (2,4 mmol/L)
Recuento de neutrófilos (neutrofilia)	> límite superior de la normalidad
Plaquetas (trombocitosis)	> límite superior de la normalidad

Tabla 7. Modelo de riesgo de la International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) (Fuente [23]).

Debe considerarse el tratamiento local de todas las metástasis (excepto las cerebrales y algunas óseas) mediante metastasectomía. La radioterapia estereotáctica puede ser útil en pacientes sintomáticos con lesiones cerebrales u óseas irreseccables que no han respondido a otros tratamientos conservadores, pudiendo inducir un alivio de los síntomas debidos al cáncer de células renales metastático [7].

Una característica de estos tumores es su resistencia multifarmacológica debido a la presencia de la glicoproteína P170 transmembrana y de un mecanismo de óxido-reducción mediado por el glutatión. La quimioterapia no se recomienda en los pacientes con cáncer de células renales metastáticos, que parece que sólo es eficaz si se asocia 5-fluorouracilo a otros inmunoterápicos, como el interferón alfa (IFN α) [7].

La inmunoterapia clásica (IFN α e interleucina 2) puede aportar un beneficio en algunos pacientes de bajo riesgo con cáncer renal metastático de células claras, aunque con un perfil tóxico moderado, y actualmente han sido relegadas por los nuevos tratamientos de inmuno-oncología [7].

La inmunoterapia moderna se basa en el Immune checkpoint blockade o la inhibición de puntos de control inmunitario. Se han estudiado múltiples fármacos, pero exponemos a continuación los que han demostrado mayor utilidad en el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado o metastático [7].

Ipilimumab

Anticuerpo monoclonal potenciador de los linfocitos T que bloquea específicamente la señal inhibitoria del CTLA-4, conduciendo a la activación y proliferación de los linfocitos T y a la infiltración de los tumores por linfocitos, lo que lleva a la muerte de las células tumorales. El mecanismo de acción de ipilimumab es indirecto, potenciando la respuesta inmunitaria mediada por los linfocitos T [7].

En combinación con nivolumab está indicado para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado de riesgo intermedio y alto. En caso de no tolerar bien el ipilimumab, el paciente debe completar el tratamiento con nivolumab en monoterapia [7].

Pembrolizumab

Anticuerpo, que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción

con los ligandos PD-L1 y PD-L2, potenciando las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígenos y que se pueden expresar por tumores u otras células en el microambiente tumoral [7].

En combinación con axitinib está indicado para el tratamiento de primera línea de los pacientes adultos con carcinoma de células renales (CCR) avanzado (ya sean de bajo, intermedio o alto riesgo). En caso de no tolerar bien el pembrolizumab, el paciente debe continuar en tratamiento con axitinib en monoterapia [7].

Nivolumab

Anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 (IgG4) (HuMAB) que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. Potencia las respuestas de los linfocitos-T incluyendo respuestas antitumorales. Se recomienda ofrecer este tratamiento cuando han fallado una o dos líneas de tratamiento con fármacos dirigidos al factor de crecimiento del endotelio vascular [7].

El mayor conocimiento de la biología molecular del cáncer de células renales ha llevado al desarrollo de agentes con dianas celulares específicas, tales como los inhibidores de la angiogénesis [7]. La inactivación del gen VHL en los tumores esporádicos lleva a la acumulación de HIF (factor inducido por hipoxia) y la consiguiente activación de genes hipoxia-inducibles como VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) y PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), que son blancos moleculares para estos fármacos [24]. Distinguimos diferentes tipos de fármacos según la diana celular específica.

Inhibidores tirosincinasa

Los inhibidores de la tirosincinasa ejercen sus efectos antineoplásicos bloqueando el dominio intracelular de los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Se administran por vía oral [7, 24].

- Sorafenib: perfil de toxicidad excelente, inhibe múltiples quinasas: Raf-1 serine/threonine kinase, B-Raf, VEGFR-1, 2 y 3, PDGFR- β , FLT-3 y c-Kit.

- Sunitinib: pequeña molécula que actúa como inhibidor de la oxindol-tirosín-kinasa con actividad antitumoral y antiangiogénica que tiene como dianas a PDGFR, VEGFR, KIT y FLT-3.
- Pazopanib: inhibidor de la angiogénesis.
- Axitinib: potente y selectivo inhibidor de la tirosin quinasa de los receptores VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3.
- Cabozantinib: inhibidor de la tirosín kinasa, incluyendo MET, VEGF y AXL. Actualmente en ensayos en fase II.
- Lenvatinib: inhibe múltiples quinasas: VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3, con actividad inhibitoria frente a los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR1, FGFR2, FGFR3 y FGFR4), receptores del factor de crecimiento de plaquetas (PDGFR- α), y los receptores del factor de células madre (KIT). Actualmente en ensayos en fase II.

Anticuerpos anti-VEGF

El Bevacizumab es un potente anticuerpo monoclonal IgG1 que se une a la proteína VEGF

circulante e impide su interacción con los receptores en la superficie de las células endoteliales, sin afectarlos. Suele asociarse con IFN α , aunque actualmente está en desuso ante la mayor efectividad y disponibilidad de la inhibición de puntos de control inmunitario [7, 24].

Inhibidores del mTOR

El Temsirolimus es un inhibidor específico competitivo de la cinasa de la mTOR (mammalian target of rapamycin), que actúa como agente no citotóxico al detener el crecimiento de la células tumorales en G1. Se trata de un éster derivado de la rapamicina que le confiere una mayor solubilidad en agua. Everolimus es un inhibidor selectivo de la actividad cinasa del mTOR que se administra por vía oral, que reduce la proliferación celular, la angiogénesis y la captación de glucosa, además de inhibir la expresión de HIF-1 y del VEGF [7, 24].

Las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología recomiendan seguir el siguiente esquema de tratamiento (Tablas 8 y 9) [7]:

	Tratamiento recomendado	Alternativa sin los pacientes no pueden ser tratados con o no toleran los <i>immune checkpoint inhibitors</i>
Bajo riesgo según IMDC	Pembrolizumab + Axitinib	Sunitinib Pazopanib
Riesgo intermedio o alto según IMDC	Pembrolizumab + Axitinib Ipilimumab + Nivolumab	Cabozantinib Sunitinib Pazopanib

Tabla 8. Tratamiento de primera línea y alternativas de tratamiento en CCR avanzado. IMDC=International Metastatic RCC Database Consortium (Fuente [7]).

	Tratamiento recomendado	Alternativa
Si recibieron <i>immune checkpoint inhibitors</i>	Cualquier fármaco dirigido al VEGF que no haya sido usado previamente	
Si recibieron inhibidores de la tirosín-kinasa	Nivolumab Cabozantinib	Axitinib

Tabla 9. Siguietes líneas de tratamiento. VEGF=vascular endothelial growth factor/factor de crecimiento endotelial vascular (Fuente [7]).

5. TUMORES RENALES EN LA INFANCIA

En los países desarrollados, el cáncer es la segunda causa de muerte infantil tras los traumatismos. Los tumores genitourinarios y

retroperitoneales son los tumores sólidos más frecuentes en la infancia, contribuyendo los tumores renales a prácticamente el 50% de las masas retroperitoneales (excluyendo la hidronefrosis) [25].

Los tumores renales del niño pueden tener distintos orígenes [25]:

- Parenquimatosos primarios.
- De la vía excretora.
- Metastásicos (tumor primario de otra localización distinta al riñón).

5.1. TUMOR DE WILMS

Se trata de un tumor parenquimatoso primario que puede recibir distintos nombres: Nefroblastoma, embrioma renal o tumor renal mixto (ya que presenta componente tanto epitelial como mesenquimatoso). Fue descrito por el cirujano Max Wilms en 1899 en Leipzig, aportando 7 casos. La tumoración deriva de una proliferación anómala del blastema metanéfrico en túbulo y glomérulos [26].

Esta neoplasia constituye el 8% de los tumores sólidos en niños, y hasta el 90% de los tumores genitourinarios en pacientes ≤ 15 años. Es el 2º en frecuencia en el abdomen (1º neuroblastoma). En Europa se calculó una incidencia de 1,3 por millón de habitantes por año entre los años 2000 y 2007, la cual asciende a 7 casos/1 000 000/año en niños [26]. Parece que puede afectar más a niñas que a niños, teniendo el pico de incidencia entre los 2 y 3 años y siendo diagnosticados el 95% de los niños antes de los 10 años. La afectación bilateral se describe hasta en el 5% de los casos, pero también puede haber enfermedad unilateral multicéntrica en el 7%. Ocasionalmente puede aparecer en el adulto [27].

Se han estudiado como posibles factores predisponentes la exposición de los padres a pesticidas [28], la hipertensión arterial durante el embarazo y el alto peso al nacer. El 5-15% de casos presentan anomalías congénitas asociadas, que se debe a distintas alteraciones cromosómicas que afectan a dos loci genéticos (ninguno en forma familiar) [29]:

– **Cromosoma 11p13:** Su alteración deriva en el desarrollo del Síndrome de WAGR (Tumor de Wilms, Aniridia, anomalías Genitales, alteraciones de los pabellones auriculares y Retraso mental). Es menos frecuente el dismorfismo facial o craneal, hernias e hipotonía muscular;

– **Cromosoma 11p15:** Su alteración está relacionada con el síndrome Beckwith-Wiedemann (onfalocele, macroglosia, macrosomía y visceromegalia).

– **Cromosoma Xq26:** Mutaciones de pérdida de función en el gen GPC3, que codifica el glipicano-3 (GPC3) conllevan la aparición del Síndrome Simpson-Golabi-Behmel, un síndrome polimalformativo congénito que se caracteriza por hipercrecimiento pre- y postnatal, rasgos craneofaciales distintivos, malformaciones congénitas variables, organomegalia y un mayor riesgo para desarrollar tumores.

Desde el punto de vista histológico se considera una proliferación maligna del blastema metanéfrico que deriva en una gran variedad de tipos celulares y patrones. Macroscópicamente aparece como una masa sólida con pseudocápsula. Generalmente se acompaña de focos de hemorragia y necrosis junto con quistes y calcificaciones. Podemos encontrar el sistema excretor desplazado y/o invadido en ocasiones. La progresión tumoral se produce hacia la vena renal, y desde ella a la vena cava inferior y secundariamente a la aurícula derecha [29].

Microscópicamente podemos encontrar hasta tres fases distintas según su origen: Blastema (~oncocitoide), epitelio (~túbulos embrionarios, papilar o fibroadenomatoso) y estroma (~fibroblastoide). Por ello, los tumores pueden considerarse mono, bi o trifásicos [29].

El pronóstico de estos tumores depende de sus características anatomopatológicas, las cuales difieren si los pacientes han sido tratados o no previamente con quimioterapia. La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) propone clasificarlos según estos hallazgos en [30]:

- A. Cuando han sido tratados con quimioterapia
- Tumores de bajo riesgo:
 - a. Nefroma mesoblástico
 - b. Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado
 - c. Nefroblastoma totalmente necrótico
 - Tumores de riesgo intermedio:
 - a. Nefroblastoma – tipo epitelial
 - b. Nefroblastoma – tipo estromal
 - c. Nefroblastoma – tipo mixto
 - d. Nefroblastoma – tipo regresivo
 - e. Nefroblastoma – anaplasia focal
 - Tumores de alto riesgo:
 - a. Nefroblastoma – tipo blastema
 - b. Nefroblastoma – anaplasia difusa
 - c. Sarcoma de células claras de riñón
 - d. Tumor rabdoide de riñón

B. Cuando se realiza primariamente la nefrectomía:

- Tumores de bajo riesgo:
 - a. Nefroma mesoblástico
 - b. Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado
- Tumores de riesgo intermedio:
 - a. Nefroblastoma no anaplásico y sus variantes
 - b. Nefroblastoma – anaplasia focal
- Tumores de alto riesgo:
 - a. Nefroblastoma – anaplasia difusa
 - b. Sarcoma de células claras de riñón
 - c. Tumor rabdoide de riñón

Podemos encontrar estos tumores en el contexto de una nefroblastomatosis: presencia difusa de restos nefrogénicos, excluyendo el nefroblastoma multicéntrico bilateral. Se encuentran focos de blastema que persisten más allá de la semana 36 de gestación. También existe otra forma rara de nefroblastomatosis infantil superficial difusa, que puede ser mortal. Se ha descrito una variante juvenil multifocal en la que se observan lesiones microscópicas que sugieren hamartomas metanéfricos [30].

Con respecto a la clínica, se manifiesta como masa renal palpable en el 85-95% de casos, que presenta una consistencia firme, aunque suele estar menos fijo que el neuroblastoma. El dolor es la segunda manifestación clínica en frecuencia, presentándose en un 30% de los casos. Puede deberse a varias causas: Distensión de la cápsula, hemorragia, necrosis. Puede aparecer fiebre en un 20-50% de pacientes, mientras que la hematuria es rara. También es variable la presencia de hipertensión arterial (25-60%), cuyo mecanismo puede ser por compresión e isquemia del tejido renal normal, el mecanismo Goldblatt (torsión, estiramiento o compresión del pedículo vascular), trombosis de los vasos renales principales o producción de sustancias presoras por las células tumorales (efecto Page: secreción de renina por el tumor o por isquemia renal) [25].

Para el diagnóstico son importantes la clínica y la exploración física, pero son las pruebas de imagen las que ayudan al diagnóstico de certeza. En la radiografía simple podemos evaluar un efecto masa abdominal con desplazamiento de estructuras. La ecografía es fundamental, y es la prueba de primera elección, que nos sirve para diagnosticar

el tumor, pero también para valorar el riñón contralateral. En la urografía endovenosa destacamos su utilidad para objetivar el desplazamiento o la infiltración del sistema excretor. La TAC está indicada para el estudio de extensión; dado que nos encontramos ante una población pediátrica, será necesario realizar la prueba bajo sedación o anestesia general. La RMN se reserva para aquellos casos en los que haya duda o tumores bilaterales. La arteriografía no se usa en la actualidad. Por lo general, las pruebas de laboratorio no son útiles, aunque a veces podemos detectar una elevación de la VSG, anemia, policitemia o insuficiencia renal que sugieran el diagnóstico [25].

Debemos realizar el diagnóstico diferencial fundamentalmente con el neuroblastoma: Se trata de una masa extrarrenal, que sobrepasa la línea media, presentando hasta en el 70% de los casos metástasis en el momento del diagnóstico. El aspirado de médula ósea es positivo, y además se detecta una elevación de catecolaminas en orina [25].

La estadificación del tumor depende de su extensión, dependiendo de esto el plan de tratamiento a elegir. Utilizamos la clasificación del grupo SIOP [30].

Estadio I (43%): El tumor está limitado al riñón y ha sido resecado completamente. La cápsula renal está intacta, y además el tumor no se ha roto ni se ha realizado ninguna biopsia preoperatoria. Puede observarse una invasión limitada en la pelvis o de la cápsula, pero sin alcanzar la superficie del espécimen ni los vasos del seno renal [30].

Estadio II (20%): El tumor ha sido resecado por completo, sin afectación en o más allá de los márgenes resecaados. Se puede objetivar infiltración tanto de la cápsula y de los tejidos perirrenales y/o peripiélicos como de los ganglios linfáticos hiliares y/o periaórticos junto a los vasos renales (consideramos como positivos los ganglios con necrosis o xantomatosos). También se incluye en este grupo la trombosis de los vasos sanguíneos fuera del parénquima renal, incluso aquellos del seno renal, y la invasión del uréter [30].

Estadio III (21%): A este grupo corresponden aquellos tumores en los que se ha realizado biopsia pre o durante la intervención quirúrgica, o que se han roto antes o durante el acto quirúrgico, en los que se objetivan metástasis peritoneales

o ganglios linfáticos periaórticos positivos más allá del hilio renal, así como aquellos que se han resecado de manera incompleta [30].

Estadio IV (11%): Presentan metástasis a distancia (fundamentalmente en pulmón, hígado, hueso y cerebro) o metástasis ganglionar fuera del territorio abdominopélvico-pélvico [30].

Estadio V (5%): Tumor renal bilateral en el momento del diagnóstico [30].

El tratamiento del neuroblastoma es multidisciplinar, combinando la cirugía con la quimioterapia (QT) y la radioterapia (RT). El esquema de tratamiento va a depender de escuelas: En Estados Unidos y Canadá se prefiere reseca el tumor en primer lugar, mientras que en Europa se administra primero la QT. Ésta aumenta la supervivencia al 80%, y además disminuye el volumen tumoral, lo cual reduce el riesgo de rotura intraoperatorio, y puede tener acción sobre las micro metástasis. El régimen de tratamiento consiste en la administración y/o combinación de actinomicina D (presenta como efecto secundario mielosupresión), vincristina (hepato y neurotoxicidad), doxorubicina-adriamicina (toxicidad miocárdica, mielosupresión) y ciclofosfamida (cistitis química). Se está investigando la indicación de trasplante de médula ósea en el tumor de Wilms refractario [25, 30].

El tratamiento quirúrgico de elección es la nefrectomía transperitoneal a través de una incisión en la línea media o subcostal que nos permita un fácil acceso al pedículo vascular, además de explorar tanto el retroperitoneo como el abdomen y el riñón contralateral para el estadiaje. La linfadenectomía radical sistemática no ha demostrado tener influencia sobre la supervivencia, por lo que suele recomendarse tomar muestras biópsicas de los ganglios parahiliares y de los sospechosos con fines de estadiaje. Se considera la nefrectomía parcial conservadora ante la posibilidad de tumor en el riñón contralateral o en el caso de insuficiencia renal [25].

La RT no suele retrasarse más de 10 días tras la intervención, recomendándose la administración de 20 Gy sobre el flanco en tumores con histología desfavorable, aunque en aquellos tumores estadio I y II (histología no desfavorable) puede no indicarse. En caso de evidenciarse tumor residual o metástasis, se pueden administrar dosis suplementarias. Como efectos secundarios podemos

encontrar un riesgo aumentado de segundas neoplasias, inanición, hepatotoxicidad y alteraciones renales, pulmonares, ortopédicas [25].

En caso de encontrarnos ante un tumor bilateral, la estrategia a seguir será primero la QT, seguida de la nefrectomía radical del riñón más afectado y parcial en el contralateral, administrando posteriormente QT y RT [25].

5.2. TUMORES RENALES «NO WILMS»

Representan menos del 1% de los tumores renales parenquimatosos en la infancia. Enumeramos los más frecuentes [25]:

- Rabdoide.
- Sarcoma de células claras.
- Nefroma mesoblástico congénito (es el tumor sólido más frecuente en recién nacidos).
- Nefroma quístico multilocular.
- Carcinoma de células renales.
- Otros: Angiomiolipoma, fibromas, hemangiomas, linfangiomas, teratomas, tumor osificante del riñón infantil.

5.3. TUMORES DE LA VÍA EXCRETORA

Los tumores benignos y malignos de la pelvis renal y uréter son muy raros. En la pelvis renal solemos encontrarnos con carcinomas de células transicionales de tipo papilar y de bajo grado, mientras que en uréter son frecuentemente pólipos fibrosos benignos que se encuentran en su tercio superior [25].

La clínica predominante es el dolor intermitente por obstrucción y la hematuria. El diagnóstico suele realizarse por ureterorenoscopia, realizando en el mismo acto quirúrgico la resección endoscópica de la lesión. En caso de que no sea posible, se planteará la cirugía abierta [25].

5.4. TUMORACIONES RENALES METASTÁSICAS

Los tumores primarios suelen ser leucemias, linfomas, linfosarcomas, y característicamente afectan a los dos riñones. Ocurre en el 3-4% de las leucosis infantil, localizándose en el riñón en el 5% de ellas. El tratamiento va a ser el etiológico de la leucosis, sin precisar nefrectomía generalmente [25].

También podemos encontrarnos una infiltración local de un neuroblastoma o de un carcinoma suprarrenal, en cuyo caso debemos proceder a la exéresis del tumor primario [25].

ANEXO ABREVIATURAS

AJCC: American Joint Committee on Cancer
 CCR: Carcinoma de células renales
 CTLA-4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4/Antígeno-4 asociado al Linfocito T Citotóxico.
 FLT-3: receptor para el ligando de citosina
 GPC3: glipicano-3
 HIFU: ultrasonidos de alta intensidad
 HuMAb: Anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4
 IFN: interferón
 Ig: Inmunoglobulina
 IMDC: Metastatic Renal Cancer Database Consortium
 ISUP: International Society of Urological Pathology/ Sociedad Internacional de Patología Urológica.
 MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
 mTOR: mammalian target of rapamycin
 PCR: proteína C reactiva
 PDGFR: Platelet-derived growth factor receptors/receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas.
 QT: quimioterapia
 RMN: resonancia magnética nuclear
 RT: radioterapia
 SIOP: Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica
 TAC: tomografía axial computarizada
 VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular
 VEGFR: receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular
 VHL: von Hippel-Lindau
 VSG: velocidad de sedimentación globular
 WAGR: síndrome que incluye Tumor de Wilms, Aniridia, anomalías Genitales, alteraciones de los pabellones auriculares y Retraso mental
 WHO: Organización mundial de la salud

BIBLIOGRAFÍA

- Moch H, C.A., Humphrey P, Reuter V, Ulbright T, *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours*. Eur. Urol, 2016. **70**(1): p. 93-105.
- Prasad S, S.V., Menias C, Raut A, Chintapalli K, *Benign Renal Neoplasms in Adults: Cross-Sectional Imaging Findings*. AJR Am, 2012. **190**(1): p. 158-164.
- Campbell S, N.A., Bukowski R., *Renal tumours*, in *Campbell-Walsh Urology*, K.L. Wein AJ, Novick AC, Partin AW, Peters C, Editor. 2007, Saunders Company: Philadelphia.
- Bhatt N, D.N., Flynn R, McDermott T, Thornhill J, Manecksha R, *Dilemmas in diagnosis and natural history of renal oncocytoma and implications for management*. Can Urol Assoc, 2015. **9**(9-10): p. 709-12.
- Tickoo S, G.A., *Características anatomopatológicas de los tumores corticales renales*. Urol Clin N Am, 2008. **35**: p. 551-61.
- Cózar J, C.J., Martínez L, Luz M, Justa M, Jiménez J, et al., *Renal oncocytoma: diagnosis and treatment. Report of 4 cases*. Arch Esp Urol, 1991. **44**(7): p. 813-8.
- Ljungberg B, A.L., Bensalah K, Bex A, Giles R, Hora M, et al, *EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma*, in *EAU Guidelines*. 2020, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
- J, E., *Angiomyolipoma of kidney*. Semin Diagn Pathol, 1998. **15**(1): p. 21-40.
- M, B., *The use of the Bosniak classification system for renal cysts and cystic tumors*. J Urol, 1997. **57**: p. 1852-3.
- Muglia V, P.A., *Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings*. Radiol Bras, 2015. **48**(3): p. 166-74.
- López J, U.A., Zhou M, *Carcinomas renales con células claras*. Rev Esp Patol, 2008. **41**(3): p. 169-82.
- Störkel S, E.J., Adlakha K, Amin M, Blute M, Bostwick D, et al., *Classification of renal cell carcinoma*. Cancer, 1997. **80**(5): p. 987-9.
- Linehan W, W.M., Zbar B, *The genetic basis of cancer of the kidney*. J Urol, 2003. **170**: p. 2163-72.
- González F, H.J., Sánchez M, *Tumores malignos del parénquima renal*, in *Libro del Residente de Urología*, C.J. Castiñeiras J, Franco A, Gausa L, Robles J, Sánchez M, et al, Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 431-49.
- Neumann H, Z.B., *Renal cysts, renal cancer, and von Hippel-Lindau disease*. Kidney Int, 1997. **51**: p. 16-26.
- Warren K, M.J., *The Bosniak classification of renal cystic masses*. BJU international, 2005. **95**(7): p. 939-42.
- Amin M, E.S., Greene F, et al, *AJCC cancer staging manual. 8ª edición*. 2017: New York: Springer.
- Fuhrman S, L.L., Limas C, *Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma*. Am J Surg Pathol, 1982. **6**(7): p. 655-63.

19. Moch H, H.P., Ulbright T, Reuter V, *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs (WHO classification of tumours)*. 4ª edición. 2016: WHO/IARC Press.
20. Delahunt B, E.J., Egevad L, Samaratunga H, *Grading of renal cell carcinoma*. *Histopathology*, 2019. **74**(1): p. 4-17.
21. McKiernan J, Y.O., Kattan M, Simmons R, Motzer R, Reuter VE, et al., *Partial nephrectomy for renal cortical tumors: pathologic finding and impact on outcome*. *Urology*, 2002. **60**(6): p. 1003-9.
22. Motzer R, B.J., Murphy B, Russo P, Mazumdar M., *Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma*. *J. Clin. Oncol*, 2002. **20**(1): p. 289-96.
23. Heng D, X.W., Regan M, Warren M, Golshayan A, Sahi C, et al, *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study*. *J. Clin. Oncol*, 2009. **27**(34): p. 5794-9.
24. Patel P, C.R., Chaganti R, Motzer R, *Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma*. *Clin Cancer Res*, 2006. **12**(24): p. 7215-20.
25. Gimeno V, D.C., García F, *Tumores renales en el niño*, in *Libro del Residente de Urología*, C.J. Castiñeiras J, Franco A, Gausa L, Robles J, Sánchez M, et al, Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 451-66.
26. R, P., *Incidencia y supervivencia del cáncer infantil*. *Rev Esp Pediatr*, 2008. **64**(5): p. 342-56.
27. Pastore G, Z.A., Spreafico F, Graf N, Pritchard K, Steliarova E, *Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project*. *Eur. J. Cancer*, 2006. **42**(13): p. 2103-14.
28. Kristensen P, A.A., Irgens L, Bye A, Sundheim L, *Cancer in offspring of parents engaged in agricultural activities in Norway: incidence and risk factors in the farm environment*. *Int J Cancer*, 1996. **65**(1): p. 39-50.
29. Chu A, H.J., Ribeiro K, Brennan P, Boffetta P, Buffler P, et al, *Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis*. *Paediatr. Perinat. Epidemiol*, 2010. **24**(5): p. 449-69.
30. Vujanić G, S.B., Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J, *Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood*. *Med. Pediatr. Oncol*, 2002. **38**(2): p. 79-82.

CAPÍTULO 08

CÁNCER DE VEJIGA

Dra. D^a. ANA GÓMEZ GARCÍA
Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca
Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
del Sistema Sanitario de Castilla y León (Sacyl).
Puesto: Médico de Atención Primaria y Responsable
de Salud Pública Centro de Salud Alba de Tormes

1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vejiga es el tumor maligno más frecuente del aparato urinario y el undécimo tumor maligno en frecuencia en el mundo, ocupando el séptimo lugar entre los tumores malignos más frecuentes en el varón. La edad media en el momento del diagnóstico es de 69 años en varones y 71 años en mujeres. La tasa de incidencia mundial estandarizada por edad (100000 personas/años) es 9.0 para hombres y 2.2 para mujeres. En la Unión Europea, la tasa de incidencia estandarizada por edad es de 19.1 para hombres y de 4.0 para mujeres. En Europa la tasa de incidencia estandarizada por edad más alta se ha informado en Bélgica y la más baja en Finlandia. En todo el mundo la tasa de mortalidad estandarizada por edad fue de 3.2 en hombres y 0.9 en mujeres [1].

Más de las $\frac{3}{4}$ partes de los casos se presentaron en varones, tanto en el carcinoma transicional como en el adenocarcinoma. En el caso del carcinoma escamoso, esta diferencia prácticamente se iguala en ambos sexos. Posiblemente sea debido a la asociación de carcinoma escamoso con procesos inflamatorios vesicales [2].

El 70% del cáncer de vejiga se diagnostica como cáncer de vejiga sin invasión muscular y el 30% con invasión muscular. En pacientes tratados con cistectomía radical, el 57% tenía invasión

muscular en el momento de la presentación, en tanto que el 43% había sido diagnosticado como no invasivo, que progresó a pesar del tratamiento del tumor primario mientras que el 25% tienen afectación ganglionar en el momento de la intervención quirúrgica [3].

El tabaco es el principal factor de riesgo claramente relacionado con el cáncer de vejiga, estando presente en alrededor del 50%. La exposición laboral se considera el segundo factor de riesgo más importante. Se han descrito casos de cáncer vesical relacionado con radioterapia externa utilizada en neoplasias ginecológicas [4]. En pacientes con cáncer de próstata, la incidencia de cáncer de vejiga fue significativamente más baja en los tratados mediante prostatectomía radical que en aquellos sometidos a radioterapia [5]. Las diferencias de prevalencia observadas en relación al sexo, parecen deberse a causas distintas al tabaco o la exposición química [6, 7]

2. FACTORES DE RIESGO

2.1. TABAQUISMO

El tabaquismo es el factor de riesgo mejor conocido del cáncer de vejiga de modo que causa el 50-65% y el 20-30% de los casos en varones y en mujeres, respectivamente. Los supuestos componentes cancerígenos del humo del tabaco

comprenden arilaminas en particular el potente carcinógeno 4-aminobifenilo, hidrocarburos aromáticos policíclicos, compuestos N-nitrosos, aminas heterocíclicas y diversos epóxidos [4].

La incidencia del cáncer de vejiga guarda relación directa con la duración del hábito de fumar, el número de cigarrillos fumados al día [8], también el riesgo de cáncer de vejiga es mayor en quienes empiezan a fumar a edad más temprana o en quienes están expuestos al humo del tabaco ambiental durante la infancia [9].

2.2. EXPOSICIÓN LABORAL A SUSTANCIAS QUÍMICAS

El segundo factor de riesgo en importancia corresponde a los casos relacionados con el trabajo, constituye el 20-25% de todos los casos del cáncer de vejiga. Los compuestos implicados en la exposición a sustancias químicas han sido derivados del benceno y las arilaminas y es posible que se produzca en profesiones en las que se emplean colorantes, gomas, tejidos, pinturas de cuero y productos químicos [10] y pacientes que tienen un fenotipo de acetilación lenta NAT2, las profesiones que tendrían mayor riesgo son tintorerías, peluquerías, imprentas, fábricas de papel así como fontaneros y protésicos dentales. Estos productos como factor de riesgo en países occidentales han contribuido poco a la incidencia actual de este cáncer debido a la aplicación de normativa estricta [1].

2.3. RADIOTERAPIA

Se han descrito mayores tasas de neoplasias vesicales malignas secundarias después de aplicar radioterapia externa por neoplasias ginecológicas y también en pacientes con cáncer de próstata tratados bien sea con braquiterapia o radioterapia externa.

Hoy en día es esperable que este factor disminuya con las actuales técnicas de radioterapia [4].

2.4. FACTORES ALIMENTICIOS

Su papel sigue siendo controvertido.

2.5. INFECCIÓN URINARIA CRÓNICA

La esquistosomiasis vesical es la segunda infección parasitaria en frecuencia tras la malaria. Existe una evidente relación entre dicha infección y el desarrollo de tumores vesicales [11].

El carcinoma epidermoide invasor, está directamente relacionado con la presencia de infección urinaria crónica [11].

2.6. SEXO

Parece que la mujer tiene más probabilidades de ser diagnosticada de una enfermedad con una invasión muscular primaria que el hombre. Este hecho puede deberse a que son diagnosticadas a edades más tardías que los varones y que el diagnóstico de hematuria abarca un diagnóstico diferencial de enfermedades más prevalentes que el cáncer de vejiga [11].

3. HISTORIA NATURAL

La principal característica de estos tumores es su tendencia a la recidiva y a la multifocalidad en el mismo lugar o en otras localizaciones. Esto podría ser debido a la actuación de manera repetida de carcinógenos, como es el caso del tabaco [2].

Los tumores uroteliales suelen aparecer en cualquier parte del urotelio, siendo más frecuente en la vejiga [2].

Podemos distinguir dos enfermedades diferentes: El carcinoma superficial y el infiltrante, con la distribución de la prevalencia de tumor urotelial en diferentes partes del urotelio y la distribución del tipo de tumor urotelial al diagnóstico que se muestran en las tablas 1 y 2 respectivamente [2].

Vejiga	90%	Pared posterior y laterales Trígono y cuello Techo de la vejiga	70% 20% 10%
Pelvis renal	8%		
Uréteres y uretra	2%		

Tabla 1. Distribución de la prevalencia de tumor urotelial en diferentes partes del urotelio (Fuente [2]).

Tumores superficiales	75%
Carcinoma in situ	3%
Tumores invasivos	25%

Tabla 2. Distribución del tipo de tumor urotelial al diagnóstico (Fuente [2])

4. CARCINOMAS SUPERFICIALES

4.1. CARCINOMA IN SITU (CIS)

CIS es un carcinoma urotelial plano, de alto grado y no invasivo. Se puede presentar en la vejiga, en el tracto urinario superior y en los conductos prostáticos. El CIS de vejiga se clasifica en uno de los tres tipos clínicos [12]:

- CIS primario, aislado y sin tumores exofíticos previos o simultáneos.
- CIS secundario detectado durante el seguimiento de los pacientes con un tumor anterior.
- CIS simultáneo en presencia de tumores exofíticos.

4.2. CARCINOMA PAPILAR

Es el más frecuente, suelen ser de bajo grado (I,II), aunque tienen una gran tendencia a la recidiva, aunque no suelen evolucionar hacia formas invasoras [2]

5. CARCINOMAS INFILTRANTES

Se define como la enfermedad T (de la estadiación TMN, T representa «tumor») mayor o igual a 1, sería localizado si los ganglios fueran negativos y no presentara metástasis, aunque estos tumores tienen una gran tendencia a la diseminación hematogena y ganglionar [2].

6. ANATOMÍA PATOLÓGICA

El 90-95% de los tumores uroteliales malignos son carcinomas transicionales. Otras formas menos frecuentes son los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas. Habitualmente se distinguen tres grados de diferenciación [2].

- Grado I: Bien diferenciado.

- Grado II: Moderadamente diferenciado.
- Grado III: Mal diferenciado.

7. DIAGNÓSTICO

7.1. SÍNTOMAS

La hematuria indolora es el dato más habitual, se suele acompañar de tenesmo vesical, disuria, polaquiuria (estos síntomas son más frecuentes en pacientes con CIS e incluso pueden ser los únicos síntomas) y dolor pélvico. En los tumores más avanzados aparece dolor pélvico y todos los síntomas relacionados con una obstrucción de las vías urinaria [13, 14].

En el caso de diseminación metastásica la clínica dependerá de cada una de las localizaciones.

En toda hematuria hay que llegar al diagnóstico etiológico.

En el ambiente científico urológico es conocida la frase «toda hematuria macroscópica monosintomática es un cáncer de vejiga hasta que no se demuestre lo contrario».

7.2. EXPLORACIÓN FÍSICA

Debe incluir la palpación bimanual del recto y la vagina. En los tumores que están localmente avanzados puede incluso palparse una masa pélvica. Esta palpación debe realizarse antes y después de la RTU para valorar si existe una masa palpable o si el tumor se encuentra fijado a la pared de la pelvis [13, 14]

7.3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Análítica general, sistemático y sedimento de orina, cultivo de orina y citología urinaria [13, 14].

Sistemático y sedimento de orina

Es obligatorio investigar la etiología de la hematuria, tanto microscópica como macroscópica, ya que es el signo o síntoma respectivamente, de inicio del tumor urotelial hasta en el 85% de los casos [13, 14].

Citología de orina

El estudio anatomopatológico de la orina se utiliza tanto para el diagnóstico como para el seguimiento.

El sistema clásico de gradación se basa en el grado de diferenciación de las células tumorales. Agrupa a los carcinomas en tres grados: Bien, moderada y pobremente diferenciados, correspondiendo a grados 1, 2 y 3 respectivamente [15]. Sin embargo, el estudio al microscopio convencional está limitado por la apariencia citológica normal de los tumores bien diferenciados. Además, las células de estos cánceres son más cohesivas y no se desprenden a la orina, lo cual explica la mayor sensibilidad de la citología para los tumores de alto grado y el carcinoma in situ (CIS) aunque en estos últimos la sensibilidad puede variar entre el 28-100%, en los tumores de bajo grado o G1 la sensibilidad no es mayor del 16% [16].

Parece que el hallazgo de una citología positiva de orina podría indicar la presencia de un tumor en cualquier parte del aparato urinario sin embargo una negativa no excluiría el diagnóstico [2].

Pruebas de imagen

- *ECO*. La ecografía transabdominal permite detectar masas renales voluminosas, la detección

de hidronefrosis y la visualización de defectos de llenado intraluminales de vejiga [13, 14].

- *TAC*. La urografía con tomografía es la modalidad de imagen de elección para el diagnóstico y la estadificación del cáncer de vías urinarias superiores y de la vejiga. Además de aportar información sobre el tracto urinario superior, en caso de tumores musculoinfiltrantes nos permite estudiar la presencia de afectación ganglionar o de órganos vecinos. La realización de TAC-urografía o UIV en pacientes con tumores vesicales es controvertida, ya que la presencia sincrónica de tumores de tracto urinario superior es baja (1,8%), aunque aumenta en caso de afectación del trigono vesical (7,5%) [11].

- *Urografía intravenosa*. Esta técnica se utiliza para detectar defectos de llenado de cálices, pelvis renal y los uréteres así como hidronefrosis, también puede detectar tumores grandes, que se pueden ver como defectos de llenado en la vejiga (figura 1). Actualmente se pone en duda el realizar esta técnica sistemáticamente por la baja incidencia de hallazgos importantes. Se utiliza como alternativa cuando TAC no es posible [11].

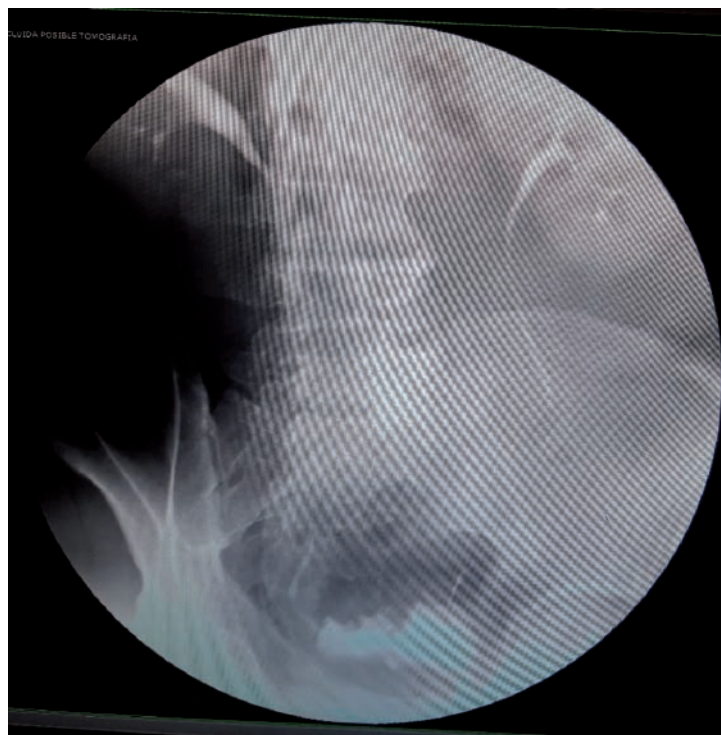


Figura 1. Urografía endovenosa: tumor vesical en varón de 60 años. (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

- **Cistoscopia**

La cistoscopia se realiza inicialmente, pero si en RMN o TAC, ya se han observado los tumores vesicales, se puede obviar esta prueba y pasar directamente a RTU, para obtener un diagnóstico

histológico. Se requiere una descripción metódica de los hallazgos, que ha de incluir la consignación del lugar, tamaño, número y aspecto de los tumores, así como la descripción de las alteraciones de la mucosa (Figura 2) [11].



Figura 2. Cistoscopia: múltiples tumores papilares en la cara lateral derecha de la vejiga en mujer de 35 años. (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Además, para descartar la presencia de CIS asociado será necesario la práctica de biopsias aleatorizadas múltiples (BAM). Consiste en la toma de múltiples muestras de la mucosa vesical, aunque macroscópicamente tenga aspecto normal, a nivel del trigono, fondo, paredes laterales, cúpula y uretra [11].

Si con los procedimientos anteriores hemos conseguido el diagnóstico de un tumor vesical, el siguiente paso es una resección transuretral de todos los tumores visibles, que debe ser amplia en superficie y en profundidad [11].

8. ESTADIFICACIÓN

El sistema de estadificación más comúnmente utilizado es el TNM.

Clasificación TNM del cáncer de vejiga [17]:

T: Tumor primario:

Tx: El tumor primario no puede ser encontrado.

To: Ausencia de tumor primario.

Tis: Carcinoma in situ.

Ta: Tumor que afecta sólo a la mucosa.

T1: Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial. La submucosa.

T2: Tumor que invade el músculo.
 T2a: Invade muscular superficial.
 T2b: Invade muscular profunda.
 T3: Tumor que invade el tejido perivesical.
 T3a: Microscópicamente
 T3b. Macroscópicamente.
 T4: Tumor que invade órganos vecinos.
 T4a: Invade próstata, útero o vagina.
 T4b: Invade pared pélvica o abdominal.
 Se puede añadir el subfijo CIS a cualquier categoría T, cuando haya CIS concomitante.

N: Ganglios linfáticos regionales:

Nx: No se pueden evaluar los ganglios.
 No: Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales.
 N1: Metástasis en un solo ganglio linfático regional menor de 2 cm.
 N2: Metástasis en un solo ganglio linfático pero mayor de 2 cm y menor de 5 cm o en varios pero ninguno mayor de 5 cm.

Metástasis a distancia:

Mx: No se puede evaluar las metástasis.
 M0: No hay metástasis.
 M1: Presencia de metástasis.
 Estadios del cáncer de vejiga:

0a: TaNoMo.

0is: TisNoMo

I: T1NoMo

II: T2aNoMo/T2bNoMo

III: T3aNoMo/T3bNoMo/T4aNoMo

IV: T4bNoMo/ cualquier T, N1, 2-3Mo/ cualquier M1.

La clasificación más utilizada para definir el grado de diferenciación tumoral fue establecida por la OMS en 1973, diferencia entre papiloma vesical y grados 1,2,3. En el 2004 miembros de la OMS y de Internacional Society of Urological Pathology publicaron un consenso y una nueva clasificación de las neoplasias vesicales. Definieron la neoplasia papilar urotelial de bajo potencial malignos como aquella lesión que presenta un mayor número de capas celulares comparado con el papiloma pero sin cambios citológicos de malignidad (Tabla 3) [17].

Grados de la OMS 2004
Papiloma urotelial (lesión completamente benigna)
Neoplasia papilar urotelial de bajo potencial maligno (NPUBPM)
Carcinoma papilar urotelial de bajo grado
Carcinoma papilar urotelial de alto grado

Tabla 3. Grados de neoplasias vesicales (Fuente [17])

9. FACTORES PRONÓSTICOS

TUMORES SUPERFICIALES

El pronóstico depende de [2]:

- Categoría T al inicio y la multiplicidad de los tumores al inicio.
- La asociación con CIS. Es el factor de riesgo más importante.

TUMORES INVASIVOS

El pronóstico depende de [2]:

- Profundidad de la invasión, que está también relacionada con el grado de afectación ganglionar.
- La obstrucción uretral, también es un signo de mal pronóstico.
- Sobreexpresión del p53.

ENFERMEDAD METASTÁSICA

Tiene peor pronóstico en los siguientes casos [2]:

- Metástasis ganglionares y en partes blandas.
- Función renal alterada.
- Edad mayor de 70 años.
- Estado funcional menor del 80%

10. TRATAMIENTO

10.1. RESECCIÓN TRANSURETRAL (RTU)

La RTU aislada solo debe considerarse cuando el paciente no es adecuado para someterse a una cistectomía o técnica multimodal con conservación de la vejiga o cuando rechaza someterse a una cirugía radical [11].

10.2. CISTECTOMÍA

Consiste en una cistectomía radical con linfoadenectomía bilateral. En el varón se extirpa junto con la próstata, vesículas seminales y uretra proximal; y en la mujer se extirpan el útero, anejos, uretra proximal y cara anterior de la vagina. Tiene una tasa de supervivencia del 50-60%, con recidivas locales muy bajas [2].

10.3. RADIOTERAPIA EXTERNA

Debe considerarse como alternativa terapéutica cuando el paciente no es adecuado para

someterse a cistectomía o una técnica multimodal con conservación de la vejiga. También puede utilizarse para la hemorragia de origen tumoral cuando no se logra el control local mediante RTU debido al crecimiento extenso del tumor. La dosis de radioterapia curativa en el cáncer de vejiga es de 60-66 Gy con un refuerzo posterior mediante radioterapia externa o braquiterapia intersticial [11].

10.4. QUIMIOTERAPIA

Instilaciones endovesicales

Se realizan con Mitomicina C en los casos de tumores de bajo riesgo y con inmunoterapia Bacilo de Calmette Guérin (BCG) en los casos de tumores de alto riesgo [2].

Se utilizan en tumores superficiales como tratamiento complementario a RTU para disminuir las recidivas o con el fin de eliminar la enfermedad en el caso de tumores voluminosos o múltiples que no se han podido eliminar completamente y también en caso de CIS. El fármaco que ha demostrado mayor eficacia es la BCG aunque la tolerancia no es buena porque da lugar a cistitis prácticamente en el 100% de los pacientes [2].

Quimioterapia sistémica

Se utiliza en el tratamiento de los tumores vesicales infiltrantes. Se han comunicado respuestas locales completas y parciales con quimioterapia a base de cisplatino como tratamiento primario de tumores localmente avanzados en pacientes muy seleccionados. Otros fármacos con actividad son los taxanos y la gemcitabina. Hoy en día los esquemas más utilizados son: Metotrexate, vinblastina, adriamicina y cisplatino. Se han logrado respuestas anatomopatológicas de tumores primarios de vejiga en un 12-50% pero a expensas de una toxicidad importante. En el año 2000 se comparó el régimen anterior M-VAC con cisplatino más gemcitabina y demostró no ser inferior y con menor toxicidad [2, 18].

Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante es objeto de debate. Ningún ensayo aleatorizado, ni metaanálisis ha deparado datos suficientes que respalden el uso sistemático de quimioterapia adyuvante. Se recomienda en el contexto de ensayos clínicos

pero no el uso sistemático. Hay algún estudio que sugiere que los pacientes con extensión extravascular, con afectación ganglionar o con invasión vascular pueden beneficiarse de un tratamiento de quimioterapia adyuvante [2, 11].

Quimioterapia neoadyuvante

En el tratamiento de los tumores localmente avanzados T4b y N+, es práctica habitual realizar tratamiento con quimioterapia neoadyuvante para facilitar el tratamiento local posterior [11].

Quimioterapia en enfermedad metastásica

El carcinoma urotelial es un tumor quimiosensible.

El estado funcional y la presencia o ausencia de metástasis viscerales son factores pronósticos independientes de la supervivencia. Estos factores son al menos tan importantes como el tipo de quimioterapia administrada [11].

La poli-quimioterapia con cisplatino puede lograr una mediana de supervivencia de hasta 14 meses, con supervivencia sin enfermedad a largo plazo en aproximadamente el 15% de los pacientes con enfermedad ganglionar y un buen estado funcional [11].

La monoquimioterapia depara tasas bajas de respuesta. La poli-quimioterapia con carboplatino es menos eficaz que la quimioterapia a base de cisplatino en cuanto a respuesta completa y supervivencia. Habitualmente se utilizan dobletes con cisplatino y gemcitabina, pero si el aclaramiento de creatinina es inferior a 60ml/min se sustituirá por carboplatino [11].

Pembrolizumab y atezolizumab (inmunoterapia) han sido aprobados por la FDA y EMA como primer tratamiento cuando el cisplatino no se podía administrar [11].

El ácido zoledrónico es el único bifosfonato estudiado y aprobado en todos los tipos de cáncer, incluido el cáncer urotelial que ha demostrado reducir y retrasar los episodios relacionados con el esqueleto en caso de metástasis óseas. Denosumab, un anticuerpo monoclonal no es inferior al ácido zoledrónico para prevenir o retrasar los episodios relacionados con el esqueleto. En ambos casos se debe informar a los pacientes de las posibles osteonecrosis de la mandíbula e hipocalcemia. La suplementación con calcio y vitamina D es obligatoria. Debe hacerse un seguimiento

de la función renal en el caso del primero, en el caso de denosumab no se requiere ajuste de dosis [11].

10.5. ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN TUMORES SUPERFICIALES

Resección transuretral (RTU)

Posteriormente QT: Instilación inmediata y/o protocolos (disminuye en un 44% las recidivas: mitomicina, epirubicina, pirarubicina, adriamicina, mitoxantrone, tiotepa o Inmunoterapia intravesical con BCG, es mas potente que la quimioterapia [11].

Las recaídas son generalmente locales y frecuentes: Protocolos de instilaciones, citología de orina y cistoscopias. En el caso de CIS el 50% dará lugar a una enfermedad invasiva, en este caso es mejor el tratamiento con BCG que la quimioterapia intravesical para conseguir la remisión completa. Al menos requiere un año de tratamiento con BCG, pero si no hubiera respuesta en 6 meses se realizará una cistectomía radical [11].

El seguimiento se realizará a los 3 meses tras RTU, en caso de ser negativa a los 9 meses, para posteriormente ser al año durante 5 años, en caso de ser positiva la siguiente cistoscopia y citología se hará a los 3 meses y cada 3 meses durante 2 años, cada 4 meses el tercer año y cada 6 meses hasta los 5 años, posteriormente una vez al año [11].

10.6. ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN TUMORES INFILTRANTE (Figuras 3 y 4)

– Cistectomía radical

RTUV+/-RT+/-QT sistémica

En los hombres la cistoprostatectomía consiste en la extirpación vejiga, próstata y linfadenectomía pelviana [19].

En las mujeres exanterior: Útero, trompas de Falopio, ovarios, uretra, porción de pared anterior de vagina, vejiga y linfadenectomía pelviana [11].

La cistectomía radical consigue una supervivencia a los 5 años del 70% en Pt2, 40% PT3, 25% Pt4. Mortalidad de la cistectomía de un 1-2% y la morbilidad es en torno al 25-35% secundarias a fistulas. Obstrucción intestinal, estenosis de la anastomosis ureterointestinal, trastornos metabólicos, déficits vitamínicos, ITU, litiasis [11].

El íleon terminal y el colon son los segmentos intestinales de elección para la derivación urinaria, teniendo en cuenta que el tipo de derivación urinaria no afecta al resultado oncológico. Retrasar la cirugía puede afectar la supervivencia, la RTUV aislada no es curativa.

La radioterapia aislada es menos eficaz que la cirugía [11].

Quimioterapia aislada no se recomienda. El tratamiento multimodal es una alternativa en pacientes seleccionados, bien informados y cumplidores en los que no se contempla la cistectomía por motivos clínicos o personales [11].

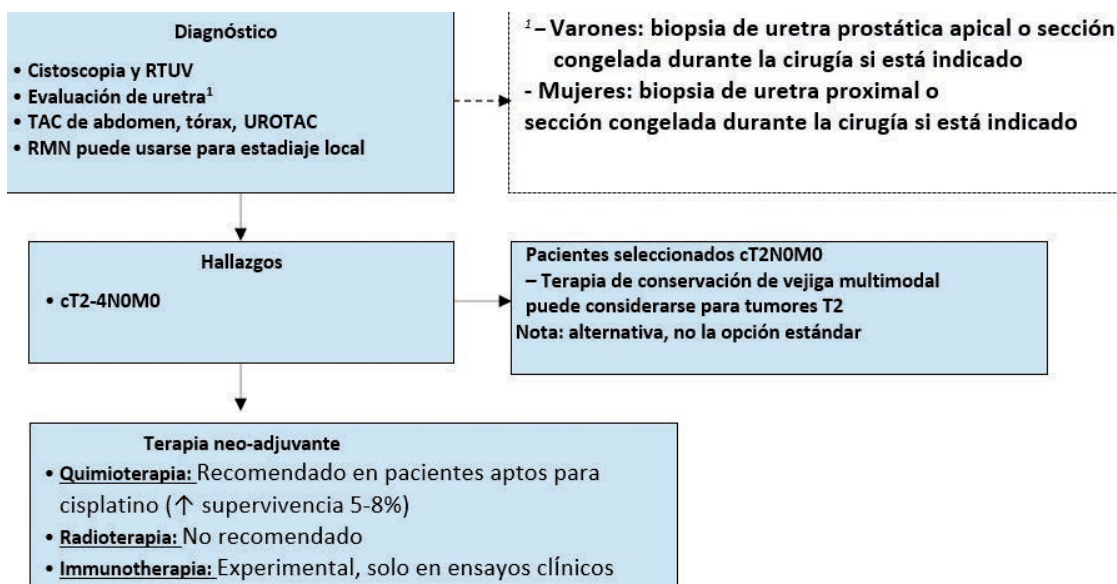


Figura 3: Manejo en pacientes T2-T4N0M0 según la AEU (Fuente[11])

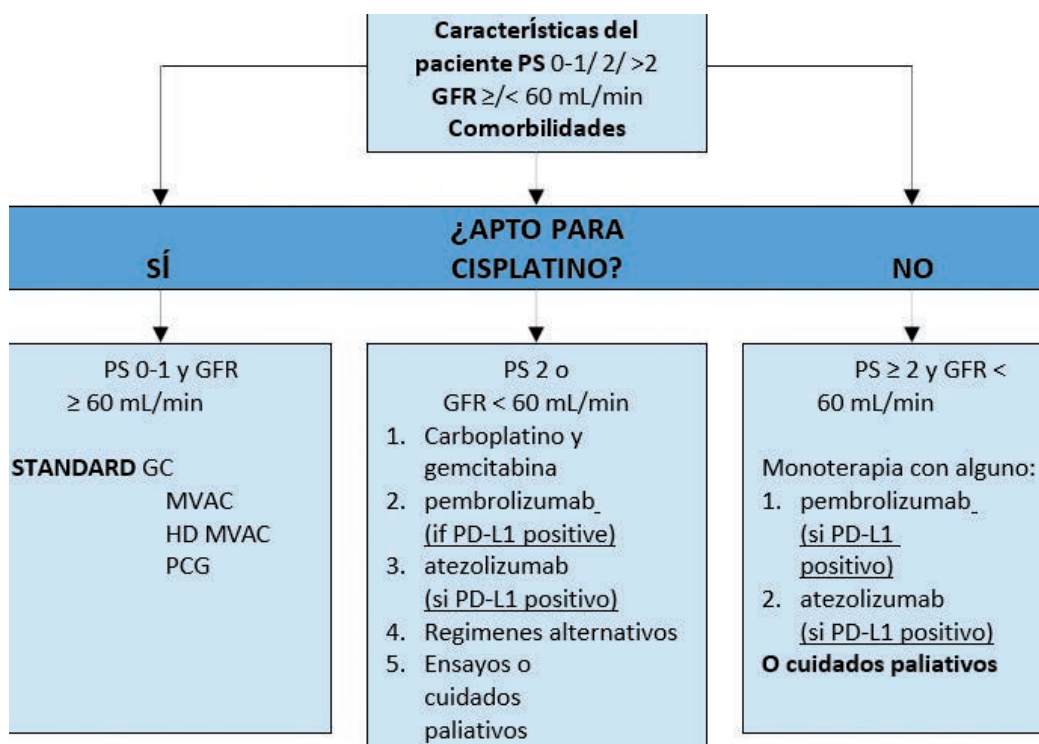


Figura 4. Manejo de pacientes M1 según la AEU (Fuente [11])

GC = gemcitabina + cisplatino

GFR = filtrado glomerular

HD-MVAC =alta dosis de metotrexato +vinblastina + adriamicina + cisplatino

PCG = paclitaxel + cisplatino + gemcitabine

PS = performance status: estado de salud

ANEXO ABREVIATURAS

BAM: biopsias aleatorizadas múltiples
 BCG: Bacilo de Calmette Guérin
 CIS: carcinoma in situ
 ECO: Ecografía
 M-VAC: Metotrexate, vinblastina, adriamicina y cisplatino
 OMS: Organización Mundial de la Salud
 RMN: resonancia magnética nuclear
 RTU: Resección transuretral
 TAC: tomografía axial computarizada

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay, J., I. Soerjomataram, and M. Ervik, *GLOBOCAN 2012 v1. 0: Esti-mated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2013. 2015*, IARC Publications, WHO.
2. Morillo, E., C. Rodríguez-Sánchez, and J. Cruz-Hernández, *Oncología Clínica*, ed. E. Morillo, C. Rodríguez-Sánchez, and J. Cruz-Hernández. Vol. 5. 2012, Madrid: Aula Médica.
3. Prout, G.R., Jr., P.P. Griffin, and W.U. Shipley, *Bladder carcinoma as a systemic disease*. *Cancer*, 1979. **43**(6): p. 2532-9.
4. Burger, M., et al., *Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer*. *Eur Urol*, 2013. **63**(2): p. 234-41.
5. Ríos González, E. and J.G. A.M., *Cáncer de vejiga*. *Medicine*, 2017. **12**: p. 1955-1965.
6. Vaidya, A., et al., *De novo muscle invasive bladder cancer: is there a change in trend?* *J Urol*, 2001. **165**(1): p. 47-50; discussion 50.
7. McGrath, M., D.S. Michaud, and I. De Vivo, *Hormonal and reproductive factors and the risk of bladder cancer in women*. *Am J Epidemiol*, 2006. **163**(3): p. 236-44.
8. Brennan, P., et al., *Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies*. *Int J Cancer*, 2000. **86**(2): p. 289-94.
9. Freedman, N.D., et al., *Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women*. *Jama*, 2011. **306**(7): p. 737-45.
10. Pashos, C.L., et al., *Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management*. *Cancer Pract*, 2002. **10**(6): p. 311-22.
11. Babjuk M, B.M., Compérat E, Gontero P, Mostafid A, Palou J, et al, *EAU Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer in EAU Guidelines*. 2020, EAU Guidelines Office: Arhem, The Netherlands.
12. Sylvester, R.J., et al., *High-grade Ta urothelial carcinoma and carcinoma in situ of the bladder*. *Urology*, 2005. **66**(6 Suppl 1): p. 90-107.
13. Fosså, S.D., S. Ous, and A. Berner, *Clinical significance of the "palpable mass" in patients with muscle-infiltrating bladder cancer undergoing cystectomy after pre-operative radiotherapy*. *Br J Urol*, 1991. **67**(1): p. 54-60.
14. Wijkström, H., et al., *Evaluation of clinical staging before cystectomy in transitional cell bladder carcinoma: a long-term follow-up of 276 consecutive patients*. *Br J Urol*, 1998. **81**(5): p. 686-91.
15. Broders, A.C., *EPITHELIOMA OF THE GENITO-URINARY ORGANS*. *Ann Surg*, 1922. **75**(5): p. 574-604.
16. Yafi, F.A., et al., *Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer*. *Urol Oncol*, 2015. **33**(2): p. 66.e25-31.
17. Moch H, H.P., Ulbright T, Reuter V *WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs*. 2016, Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer.
18. Grossman, H.B., et al., *Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(9): p. 859-66.
19. Babjuk, M., et al., *EAU Guidelines on*. 2017.

CAPÍTULO 09

TUMOR DE PRÓSTATA

Dra. D^a BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ
Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca
Profesora Asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad de La Laguna
Facultativo Especialista de Área del Servicio de Urología
del Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

Dra. D^a. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ
Médico Adjunto Especialista en Urología del
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Profesora Contratado Doctor del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca

INTRODUCCIÓN

La próstata, junto con las vesículas seminales, las glándulas ampollares y las glándulas bulbouretrales (o de Cowper) forman los llamados tejidos sexuales accesorios, cuyo papel concreto en la reproducción es desconocido pero se supone importante [1].

FUNCIONES DE LA PRÓSTATA

Posee una función sexual dado que el 99% de las secreciones de la eyaculación provienen de la próstata (plasma seminal) el cual está constituido por [1]:

Prostaglandinas 200microgr/ml.

Espermina 3mg/ml.

Fructosa 2mg/ml.

Ácido cítrico 4mg/ml.

Zinc 150microgr/ml.

Proteínas 40mg/ml.

Enzimas específicas: Inmunoglobulinas, proteasas, esterasas, fosfatasas

El 1% restante del volumen eyaculado proviene de secreciones de los testes y epidídimos [1].

Funciones protectoras: ejercidas por las secreciones que produce esta glándula (zinc,

espermina, proteasas e inmunoglobulinas) para protección del tracto urinario inferior ante numerosos patógenos que puedan penetrar y ascender desde la uretra [1].

ANATOMÍA

La próstata es una masa glandular que se sitúa inferiormente a la vejiga, superiormente al suelo del periné, anteriormente al recto y posteriormente a la sínfisis del pubis. Rodea a la uretra prostática. Su cara anterior está cubierta por el músculo esfínter de la uretra. Cada cara inferolateral está cubierta por una lámina de tejido celulofibroso y muscular liso llamada *fascia prostática*, en la cual se alojan las venas del plexo prostático lateral, y además separa la glándula del músculo elevador del ano y de la fascia pélvica. En la base o cara superior de la próstata, ésta se relaciona con las vesículas seminales y las ampollas deferenciales [2].

Según los estudios de McNeal, dividimos la próstata en 4 regiones o zonas: Anterior, periférica, central y de transición (Figura 1) [3]. La cara anterior es fundamentalmente fibromuscular y no posee componente glandular. La zona periférica

representa cerca del 70% del volumen de la próstata normal (es donde se desarrollan cerca del 90% de las neoplasias malignas de la próstata). La zona de transición representa el 5-10% del volumen de la próstata normal y envuelve la uretra (su hipertrofia es la responsable de la hiperplasia prostática benigna, aunque el 10-20% de las neoplasias malignas de la próstata pueden tener origen en esta misma región). La zona central ocupa el 20-25% del volumen de próstata normal, siendo el lugar de origen del 5% de las neoplasias malignas de la próstata; está atravesada por los conductos eyaculadores. El veru montanum está situado en la cara posterior de la uretra prostática y en él se encuentra la salida de los conductos eyaculadores [4]

Histológicamente, también distinguimos diferentes partes según el tipo de células predominante [4]:

– Componente glandular: A su vez posee distintas clases de células que sintetizan y secretan sustancias:

1. Células secretoras: PSA y fosfatasa ácida, citoqueratina de bajo peso molecular, leucocitos CD57 (el 90% de los adenocarcinomas se desarrollan en las células epiteliales secretoras)
2. Células neuroendocrinas: Cromogranina A y Enolasa neuronal específica.
3. Células basales: Citoqueratina de alto peso molecular.

– Componente estromal.

– Cápsula prostática.

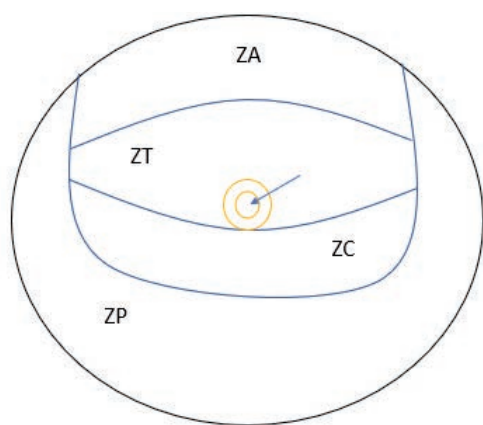


Figura 1. Esquema de la anatomía prostática de acuerdo con McNeal donde se aprecia a zona periférica (zp), zona anterior (za), zona de transición (zt); zona central (zc) y la uretra (flecha) (Fuente: modificado por el Dr. D. Gerardo A. Márquez Sánchez de McNeal [3])

CÁNCER DE PRÓSTATA

El cáncer de próstata (CIE 10 C61 Tumor maligno de la próstata) es el crecimiento anormal desordenado de las células del epitelio glandular que tienen capacidad de diseminarse [5].

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia más frecuente en el varón, y se considera la segunda causa de mortalidad por cáncer en hombres, tras los tumores de pulmón. Su incidencia aumenta con la edad, siendo raro su diagnóstico en pacientes menores de 50 años, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 68 años. Se estima que aparecen 1.100.000 nuevos casos/año, y >300.000 muertes/año. El 75% de los cánceres de próstata se presenta en mayores de 65 años ocurriendo el 70% de las muertes en pacientes >75 años [6-8].

En la población española se estima que más de 6.500.000 españoles mayores de 65 años padecen algún tipo de enfermedad prostática, siendo más de 1.500.000 los que necesitan atención médica [9]. El cáncer de próstata ocupa el primer puesto en los tipos de cáncer que desarrollan los españoles [10].

FACTORES DE RIESGO

Una mayor incidencia de CaP en pacientes con antecedentes familiares (tres o más parientes afectados o al menos dos parientes que han desarrollado PCa de inicio temprano, es decir <55 años), raciales y étnicos sugiere una predisposición genética. La enfermedad es hereditaria en 9% de la población de hombres con CaP. El CaP hereditario: inicia 6-7 años antes y tiene una agresividad y curso clínico similar al no hereditario [11].

La probabilidad de CaP de alto riesgo a los 65 años en hombres con padre y dos hermanos afectados fue del 11,4% (frente a un riesgo poblacional del 1,4%). Cuando existe un familiar de primer grado diagnosticado con CaP el riesgo relativo (RR) es de 1,8; con un padre y un hermano el RR es de 5,51, con 2 hermanos es de 7,71. En el CaP no hereditario las mutaciones que se observaron con mayor frecuencia fueron en BRCA2

(5,35%), ATM (1,6%), CHEK2 (1,9%), BRCA1 (0,9%) y PALB2 (0,4%)[11].

Otros factores de riesgo [11]:

- Diabetes: los usuarios de metformina tienen menos riesgo, pero no se ha comprobado que sea un medicamento preventivo.
- Obesidad: menos riesgo de bajo grado, pero más de alto grado
- Alcohol: existe un mayor riesgo de enfermedad y mortalidad específica en pacientes con alto consumo o abstinencia total
- Ingesta de alimentos fritos: asociada a mayor riesgo
- No existe mayor riesgo por consumo de carne roja o procesada
- Menos riesgo con el consumo de fitoestrógenos.
- Alimentos de soja: menos riesgo de CaP, pero mayor riesgo de enfermedad avanzada
- Concentraciones bajas y altas de vitamina D: menos riesgo de CaP pero más de alto grado
- La suplementación con selenio y vitamina E no afecta la incidencia
- Inhibidores de 5-alfa-reductasa (5-ARI) prevenir o retrasar el desarrollo de CaP (25%, solo en cánceres superiores a grado 1), con más riesgo (pequeño) de CaP de alto grado
- Hombres hipogonadales que hayan sido sometidos a tratamiento con testosterona no tienen mayor riesgo
- Disminuye el riesgo: exposición a la radiación ultravioleta, circuncisión, frecuencia de eyaculación

CLÍNICA

El cáncer de próstata es asintomático en fases tempranas, detectándose de forma casual al percibir una induración en el tacto rectal o al realizar el estudio histológico de la pieza tras extirpar el adenoma prostático por supuesta hiperplasia benigna de próstata. Generalmente esto se acompaña de elevaciones del PSA en controles analíticos [11].

Los síntomas más frecuentes son aquellos de la uropatía obstructiva (generalmente debido a una hiperplasia benigna de próstata concomitante): Disuria, polaquiuria, retención aguda de orina (RAO). Se considera que el 25% de las RAO hay un cáncer de próstata de base. La hematuria y la hemospermia son raras, y por lo general suelen indicar que el cáncer se encuentra en un estadio avanzado. Es posible encontrar otras manifestaciones derivadas de la presencia de metástasis, como dolor óseo, e incluso síntomas de compresión medular por destrucción vertebral [11].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la exploración física, exploraciones complementarias, estadiaje/clasificación. En la exploración física el examen de tacto rectal puede detectar CaP cuando el volumen es mayor o igual a 0,2ml en 18% de los casos [11]. Por ello, este examen debe correlacionarse con otros para una mayor sensibilidad al momento del diagnóstico. La tabla 1 muestra la actitud recomendada para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata [9].

TR normal		TR anormal	
PSA <4ng/ml	PSA 4-10ng/ml	PSA >10ng/ml	
Revisión anual	Repetir PSA y PSA libre en 4-6 semanas	ETR + biopsia	ETR + biopsia

Tabla 1. Actitud recomendada para el diagnóstico precoz del cáncer de próstata ETR: ecografía transrectal. PSA: Antígeno prostático específico. TR: tacto rectal (Fuente [9]).

El diagnóstico del cáncer de próstata se basa en tres pilares fundamentales: El PSA, el tacto rectal y la ecografía transrectal, facilitándonos esta última la realización de una biopsia prostática para el diagnóstico de confirmación (Tabla 1) [9].

El PSA (del inglés Prostatic Specific Antigen) es una proteasa de serina que sirve para separar y licuar el coágulo seminal de la eyaculación. Es un

marcador órgano-específico que se encuentra tanto en próstatas normales como patológicas, por lo que no es un marcador de carcinoma. Se encuentra normalmente en el semen, pero además detectamos en varones normales una pequeña cantidad en suero (<4 ng/ml). También es útil su estudio por inmunohistoquímica en los tejidos, ya que será positivo en las células secretoras prostáticas [9].

Como decimos, no se trata exclusivamente de un marcador tumoral, sino que podemos ver incrementados sus niveles séricos en casos de prostatitis, HBP y carcinoma (en este último, los niveles son generalmente más altos). También encontramos casos excepcionales de carcinomas diagnosticados con cifras inferiores a los 4 ng/ml [9].

Se considera que el PSA es muy útil en los siguientes casos [9, 11]:

- Detección de enfermedad residual tras prostatectomía.
- Seguimiento de la respuesta a tratamiento hormonal.
- Detección de recidivas.
- Factor pronóstico de supervivencia pre-tratamiento.
- El grado de elevación se suele correlacionar con el estadio.

Para aumentar la especificidad del marcador, suele analizarse y cuantificarse también la fracción libre del PSA, representándose normalmente en un cociente con el PSA como denominador (PSA libre/PSA total). Si este cociente es superior al 25%, es sugestivo de HPB. Cifras inferiores al 15% hacen sospechar cáncer de próstata [9].

El tacto rectal se considera fundamental en el diagnóstico del cáncer de próstata. La palpación de un nódulo, induración o asimetría de la próstata hace sospechar cáncer hasta que se demuestre lo contrario [9].

La combinación de tacto rectal + PSA ha demostrado ser útil como screening en varones mayores de 55 años, aunque este cribado no ha de abrirse a grandes poblaciones. No serían necesarios nuevos análisis de PSA en los varones mayores de 75 años con un PSA basal ≤ 3 ng/ml debido a su riesgo muy bajo de fallecer por cáncer de próstata [9].

Para el diagnóstico de extensión del cáncer de próstata contamos con varias técnicas de imagen [9]:

– **Ecografía transrectal:** Útil para evaluar la extensión locorregional extracapsular y la afectación de las vesículas seminales.

– **RMN:** Es superior al TC para determinar la extensión extracapsular del tumor prostático, al igual que para delimitar nódulos tumorales intraglandulares.

– **TC:** Útil para detectar extensión a distancia en órganos blandos.

– **Gammagrafía ósea:** Es la prueba con mayor sensibilidad diagnóstica para la evaluación de lesiones en el esqueleto, y suele solicitarse cuando el PSA es superior a 20 ng/ml.

RESONANCIA MAGNÉTICA Y SISTEMA PI-RADS

La RMN morfológica (con imágenes en T1 y T2) permite la observar la invasión de cápsula y de las vesículas seminales (Figura 2) [11].



Figura 2. Resonancia magnética nuclear de próstata con carcinoma PIRADS 4. (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca 37007, España).

La resonancia magnética multiparamétrica tiene resultados variantes en cuanto a sensibilidad y especificidad de acuerdo al grado del CaP según la ISUP (Tabla 2) [11]

Grado histológico ISUP	Sensibilidad	Especificidad
≥ 2	0,91	0,37
≥ 3	0,95	0,35
1	0,70	0,27

Tabla 2: sensibilidad y especificidad de acuerdo al grado del CaP según la ISUP (Fuente: elaborado por Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España a partir de [11]).

Los parámetros de RMN multiparamétrica se recogen en un score de 1 a 5 (sistema PI-RADS) donde lesiones Pi-Rads: 1 son benignas, 2 posiblemente benignas, 3 son dudosas, 4 son posiblemente malignas y las 5 son muy posiblemente malignas. Las lesiones PI-RADS 4 y 5 siempre deben ir a biopsia, en lesiones PI-RADS 3 se realiza control muy estrecho [11].

También se puede realizar estudio dinámico con contraste de gadolinio endovenoso dado que el CaP capta más rápido esta sustancia [11].

GRADACIÓN HISTOLÓGICA DE GLEASON

La gradación de Gleason es el sistema de clasificación utilizado para determinar la agresividad del cáncer de próstata. Este sistema de clasificación se puede utilizar para elegir las opciones de tratamiento adecuadas [11].

La escala de Gleason se basa en los patrones arquitectónicos primario (predominante) y secundario (el segundo en cuanto a prevalencia) del tumor. Éstos, son identificados y se les asigna un grado de 1 a 5, siendo 1 el más diferenciado. Como los patrones primario y secundario influyen en el pronóstico, existe una suma o puntuación de Gleason que se obtiene por la adición de ambos grados. Si un tumor tiene solo un patrón histológico, por razones de uniformidad a los patrones primario y secundario se les asigna

el mismo grado. Las puntuaciones de Gleason van desde 2 (1+1=2), que representa tumores de composición uniforme con patrón 1 de Gleason, hasta 10 (5+5=10), que representa a tumores totalmente indiferenciados. La mayoría de los cánceres obtienen una calificación de 3 o más. A continuación una breve descripción de los patrones [11, 12]:

1. Glándulas simples, bien diferenciadas, uniformes y apiñadas.
2. Glándulas simples, uniformes y menos apiñadas.
3. Glándulas simples, diferenciadas y no uniformes, distribuidas al azar y/o masas papilares / cribiformes, circunscritas de forma lisa y angulosa.
4. Masas infiltrantes irregulares de glándulas fusionadas.
5. Tumor anaplásico irregularmente infiltrante.

El sistema de calificación aprobado por ISUP 2014 limita el número de calificaciones de CaP del 1 al 5 para [11]:

1. Alinear la clasificación de CaP con la clasificación de otros carcinomas
2. Eliminar la anomalía de que los CaP más diferenciados tienen un grado de Gleason de 6
3. Distinción clínicamente altamente significativa entre el grado 7 (3 + 4) y 7 (4 + 3) de CaP.

Grado de Gleason	Grado ISUP
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 o 3+5 o 5+3)	4
9-10	5

Tabla 3. Gradación histológica ISUP (Fuente [11])

En el cáncer de próstata encontramos un estadiaje clínico (depende del tacto rectal y de las pruebas de imagen preoperatorias) y un estadiaje patológico (se determina tras el estudio histológico de la pieza de prostatectomía). Para diferenciarlos, se coloca la letra p por delante (pT, pN) (Tabla 4) [11]

<i>T Tumor Primario</i>	
–	TX El tumor primario no ha podido ser evaluado
–	T0 No evidencia de tumor primario
–	T1 Tumor inaparente clínicamente que no es palpable ni se observa por métodos de imagen
o	T1a Tumor incidental en el estudio histológico que afecta a < 5% del tejido reseado
o	T1b Tumor incidental en el estudio histológico que afecta a > 5% del tejido reseado
o	T1c Tumor identificado por biopsia (indicada por elevación del PSA)
–	T2 Tumor confinado en la próstata
o	T2a Tumor que afecta ≤ 50% de un lóbulo
o	T2b Tumor que afecta a más de la mitad de un lóbulo
o	T2c Tumor que afecta a ambos lóbulos prostáticos
–	T3 Tumor se extiende a través de la cápsula prostática
o	T3a Extensión extracapsular (uni o bilateral)
o	T3b Tumor que invade las vesículas seminales (VVSS)
–	T4 Tumor fijo o que invade a estructuras adyacentes distintas a las VVSS (esfínter, recto, vejiga, elevador del ano, pared pélvica)
<i>N Nódulos linfáticos regionales</i>	
–	NX Ganglios linfáticos regionales no han podido ser evaluados
–	N0 No metástasis en los ganglios linfáticos regionales
–	N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales (pélvicos, hipogástricos, obturadores, ilíacos internos y/o externos, sacros)
<i>M Metástasis a distancia</i>	
–	MX Metástasis a distancia no han podido ser evaluadas
–	M0 No metástasis a distancia
–	M1 Metástasis a distancia
o	M1a Metástasis en ganglios linfáticos no regionales
o	M1b Metástasis óseas
o	M1c Afectación de otros órganos con o sin afectación ósea

Tabla 4. Clasificación TNM del adenocarcinoma de próstata. (Fuente [11])

También es importante conocer la estratificación del tumor en riesgos de progresión según sus características clínicas e histológicas,

dividiéndolos en bajo, moderado y alto riesgo de progresión (Tabla 5)

A) Clasificación según la National Cancer Comprehensive Network (13).			
	Estadio	Gleason	PSA
Riesgo bajo	T1-T2a	< 6	< 10 ng/ml
Riesgo intermedio	T2b-T2c	7	10 – 20 ng/l
Riesgo alto	T3a	8- 10	> 20 ng/ml
Cáncer localmente avanzado	T3b-T4	cualquiera	cualquiera
B) Clasificación de D'Amico (14).			
	Estadio	Gleason	PSA
Bajo riesgo	T1-T2a	< 7	≤ 10 ng/ml
Riesgo intermedio	T2b	7	> 10 y ≤ 20 ng/ml
Alto riesgo	≥ T2c	> 7	> 20 ng/ml

Tabla 5. Estratificación de los tumores en riesgos de progresión (Fuente [13, 14])

PRONÓSTICO

Se han estudiado múltiples variables que pueden tener valor pronóstico en el cáncer de próstata, pero no todas tienen la misma importancia. Gracias a ellas, se han podido idear nomogramas pronósticos que tienen utilidad a la hora de elegir el tratamiento más adecuado para cada caso concreto. Los más utilizados son los nomogramas del Memorial Sloan Kettering Center pretratamiento, post-prostatectomía radical, tras evidenciarse recidiva del cáncer y en aquellos hormono-refractarios [9].

• **Factores pronósticos de categoría I:** Han demostrado tener importancia pronóstica y ser útiles en el manejo clínico de los pacientes [9]:

1. PSA.
2. Estadaje patológico.
3. Grado histológico de Gleason.
4. Márgenes quirúrgicos.

• **Factores pronósticos de categoría II:** Muy estudiados clínica y biológicamente, pero no validado por estudios estadísticos amplios su valor pronóstico [9]:

1. Volumen de cáncer en la biopsia.
2. Volumen de cáncer en la prostatectomía radical.
3. Subtipos histológicos del cáncer.
4. Ploidía del ADN.

• **Factores pronósticos de categoría III:** No suficientemente estudiados como para demostrar su valor pronóstico [9]:

1. Invasión perineural.
2. Micrometástasis en ganglios linfáticos.
3. Diferenciación neuroendocrina.
4. Densidad microvascular.
5. Forma nuclear, textura de la cromatina.
6. Tamaño, forma, número de nucleolos, área nuclear.
7. Marcadores de proliferación: PCNA, Ki67.
8. Oncogenes, genes supresores, apoptosis.

Hemos de tener en cuenta que el cáncer de próstata puede metastatizar a cualquier órgano, aunque con más frecuencia al esqueleto, ganglios linfáticos, pulmón, hígado, cerebro y piel. Esta afectación se evaluará por gammagrafía ósea, RMN y/o TC. Para determinar la presencia de enfermedad en los ganglios linfáticos, el patrón oro es la linfadenectomía. La TC convencional y RMN no han sido fiables en la identificación de los ganglios positivos, con una frecuencia considerable de los dos con resultados falsos positivos y falsos negativos [9].

Grupos de riesgo de la EAU para la Recurrencia bioquímica del cáncer localizado y localmente avanzado (Tabla 6)

Definición			
Bajo riesgo	Riesgo intermedio	Alto riesgo	
PSA < 10ng/ml Y GS < 7 (ISUP grado 1) y cT1-2a	PSA 10-20ng/ml o GS 7 (ISUP grado 2/3) o cT2b	PSA >20ng/ml o GS > 7 (ISUP grado 4/5) o cT2c	Cualquier PSA Cualquier GS (cualquier grado de ISUP) cT3-4 ó cN+
Localizado			Localmente avanzado

Tabla 6. Grupos de riesgo de la EAU para la Recurrencia bioquímica del cáncer localizado y localmente avanzado. GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen (Fuente [11])

Estadaje del cáncer de próstata según Asociación Europea de Urología [11]

1. CaP localizado: Estadio T1-T2, Nx-N0, M0 (Estadio T1c constituye el 40 %-50 % de casos nuevos de CaP).
2. CaP localmente avanzado: Estadio T3-T4, Nx-N0, M0
3. CaP metastásico: Estadio M1

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial del cáncer de próstata va a depender del riesgo de progresión, que a su vez depende del estadaje clínico al momento del diagnóstico, de la cifra del PSA y de la gradación de Gleason en la biopsia, además de la edad del paciente y su estado general, los datos de

efectividad y posibles efectos secundarios de las alternativas de tratamiento y de las preferencias del paciente. De esta forma tenemos los siguientes estadios de tratamiento [11]:

Recomendaciones y nivel de recomendación (F=Fuerte; D=Débil) para el tratamiento del CaP según la EAU (Asociación Europea de Urología)

Tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo

Vigilancia activa (VA) [11]:

1. Ofrecer VA a pacientes con una esperanza de vida > 10 años y enfermedad de bajo riesgo (F)
2. Excluir de la VA a pacientes con patrón intraductal y cribiforme en biopsia (F)
3. PSA cada 6 meses (F)
4. Tacto rectal (TR) cada 12 meses (F)
5. Realizar una biopsia repetida si hay evidencia de progresión de PSA, progresión clínica en TR o progresión radiológica en mpMRI (F)
6. Si en el seguimiento, la mpMRI es negativa (es decir, PI-RADS <2), y la sospecha clínica de progresión de CaP es baja (por ejemplo, baja velocidad de PSA, tiempo de duplicación largo de PSA), se debe omitir la biopsia basada en la toma de decisiones compartidas con el paciente (D)
7. Informar al paciente de la necesidad de tratamiento en el futuro (F)

Tratamiento activo [11]:

1. Cirugía (prostatectomía radical) y RT como alternativas a la VA en pacientes aptos que acepten el riesgo de toxicidad por sobre el de progresión de la enfermedad (D)
2. No realizar linfadenectomía pélvica (con riesgo de pN + <5%) (F)

Radioterapia (RT) [11]:

1. Braquiterapia (BT) de baja tasa de dosis en CaP de bajo riesgo, sin resección transuretral de próstata (RTUP) previa, bajo IPSS (índice internacional de síntomas prostáticos) y volumen prostático <50 ml (F)
2. RT de intensidad modulada con dosis total 74-80 Gy o hipofraccionamiento moderado (60 Gy/20 fraccionado en 4 semanas o 70 Gy/28 fraccionado en 6 semanas), sin terapia de privación androgénica (F)
3. Otras opciones terapéuticas: crioterapia, ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU),

tratamiento focal en ensayo clínico o estudio de cohorte prospectivo bien diseñado (F)

Tratamiento del cáncer de próstata de riesgo intermedio

Vigilancia activa [11]:

1. Pacientes seleccionados (con <10% de patrón 4) aceptando el riesgo de metástasis (D)

Prostatectomía radical (PR) [11]:

1. En pacientes con esperanza de vida > 10 años (F)
2. Cirugía conservadora de nervios en pacientes con bajo riesgo de enfermedad extracapsular (F)
3. Linfadenectomía pélvica si el riesgo estimado de ganglios (+) es > 5% (F)

Radioterapia (RT) [11]:

1. BT de baja tasa de dosis en pacientes seleccionados, sin RTUP previa, bajo IPSS, y volumen prostático <50 ml (F)
2. RT externa (RTE) dosis total de 76-78 Gy o hipofraccionamiento moderado (60Gy/20 fraccionado en 4 semanas o 70 Gy/28 fraccionado en 6 semanas) + privación androgénica neoadyuvante y concomitante (4 a 6 meses) (F)
3. Si el paciente rechaza la terapia de privación androgénica, usar dosis escaladas de RTE (76-80 Gy) o combinación con BT (D)

Otras opciones [11]:

1. Crioterapia, HIFU (high-intensity focused ultrasound/ultrasonido focalizado de alta intensidad), tratamiento de ablación focal únicamente dentro de un ensayo clínico o un estudio de cohorte prospectivo bien diseñado (F)
2. No ofrecer monoterapia con terapia de privación androgénica en pacientes asintomáticos de riesgo intermedio que no pueden recibir tratamiento local (D).

Tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo

Prostatectomía Radical (PR) [11]:

1. En pacientes seleccionados como parte de tratamiento multimodal potencial (F)
2. Linfadenectomía extendida en todos los casos de CaP de alto riesgo (F)
3. No realizar linfadenectomía evaluadora durante la PR para decidir si continuar o no (F)

Radioterapia (RT) [11]:

1. RTE 76-78 Gy + terapia de privación androgénica de 2 a 3 años (F)
2. RTE con refuerzo de BT+ terapia de privación androgénica de 2 a 3 años (D)

Otras opciones: no recomendadas.

Tratamiento del cáncer de próstata localmente avanzado**Prostatectomía Radical (PR) [11]:**

1. Pacientes seleccionados con cT3b-T4 N0 o cN1 como parte de la terapia multimodal (F)
2. Linfadenectomía extendida (F)

Radioterapia (RT) [11]:

1. En pacientes con enfermedad localmente avanzada cN0, ofrecer RT+ terapia de privación androgénica a largo plazo (F)
2. Terapia de privación androgénica a largo plazo (>2 años) (D)

Otras opciones [11]:

1. No aplicar crioterapia, HIFU o tratamiento focal (F)
2. Monoterapia con privación androgénica en pacientes que no desean tratamiento local si el tiempo de duplicación del PSA es <12 meses, y un PSA > 50 ng/mL, tumor poco diferenciado o con síntomas locales importantes por el CaP (F)
3. En cN1 aplicar tratamiento local (PR ó RTE) + terapia de privación androgénica a largo plazo (D)

Tratamiento de primera línea en cáncer de próstata con metástasis a distancia [11]:

1. Tratamiento sistémico inmediato: terapia de privación de andrógenos para paliar los síntomas y reducir el riesgo de secuelas potencialmente graves de enfermedad avanzada (compresión de la médula espinal, fracturas patológicas, obstrucción ureteral) a pacientes M1 sintomáticos (F)
2. Ofrecer antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), especialmente a pacientes con compresión inminente de la médula espinal u obstrucción de la salida de la vejiga (D)
3. Ofrecer cirugía y/o RT local en M1 y pacientes con complicaciones inminentes (compresión de la médula espinal o fractura patológica) (F)

4. Tratamiento sistémico inmediato también a pacientes con M1 asintomáticos de su tumor (D)
5. Administrar antiandrógenos en M1 antes de utilizar agonistas de la LHRH para disminuir el riesgo del fenómeno de exacerbación(D)
6. No ofrecer monoterapia con antiandrógenos a pacientes con enfermedad M1 (F)
7. Terapia de privación androgénica + quimioterapia (docetaxel) en pacientes M1 aptos (F)
8. Terapia de privación androgénica + acetato de abiraterona + prednisona o apalutamida o enzalutamida en pacientes M1 aptos (F)
9. Terapia de privación androgénica +RT en pacientes M1 con bajo volumen de enfermedad según los criterios de CHAARTED (F)
10. No ofrecer terapia de privación androgénica + tratamiento local (RT/PR) en CaP de alto volumen (según criterio CHAARTED) M1 fuera de ensayos clínicos (excepto para el control de los síntomas) (F)

Seguimiento

El fundamento para el seguimiento de los pacientes es evaluar los resultados oncológicos inmediatos y a largo plazo, garantizar el cumplimiento del tratamiento y permitir el inicio de una terapia adicional, cuando sea apropiado. Además, el seguimiento permite monitorear los efectos secundarios o complicaciones de la terapia, los resultados funcionales y la oportunidad de brindar apoyo psicológico a los sobrevivientes de CaP [11].

Se debe realizar un seguimiento rutinario de los pacientes asintomáticos que conste de al menos: una historia específica de la enfermedad y una medición del antígeno prostático específico. Estos deben realizarse a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento, luego cada 6 meses hasta los 3 años, y luego anualmente [11].

Si ocurren recurrencias, se realizan estudios de imágenes para detectar la recurrencia local sólo si esto contribuirá a la planificación del tratamiento. Se debe ofrecer escaneos óseos y otros estudios de imágenes a hombres con recurrencia bioquímica o síntomas sugestivos de progresión sin signos de recaída bioquímica [11].

ANEXO DE ABREVIATURAS

ZP: zona periférica
 ZA: zona anterior
 ZT: zona de transición
 ZC: zona central
 CaP: Cáncer de próstata
 RR: riesgo relativo
 BRCA: Breast Cancer gene/gen de cáncer de mama
 ATM: gen ATM
 CHEK: Checkpoint kinase: cinasa de punto de control
 PALB2: Partner and localizer of BRCA2/ Socio y localizador de BRCA2
 5-ARI: Inhibidores de 5-alfa-reductasa
 RAO: retención aguda de orina
 TR: Tacto rectal
 PSA: Prostatic Specific Antigen/Antígeno prostático específico
 ETR: ecografía transrectal
 HPB: hiperplasia prostática benigna
 RMN: Resonancia magnética
 TC: tomografía computarizada
 PI-RADS: Prostate Imaging-Reporting and Data System/ Sistema de datos e informes de imágenes de próstata.
 ISUP: International Society of Urological Pathology/ Sociedad Internacional de Patología Urológica.
 AND: Ácido desoxirribonucleico
 PCNA: Proliferating cell nuclear antigen/ antígeno nuclear de proliferación celular
 GS: Gleason score/grado de Gleason
 EAU: European Association of Urology/Asociación Europea de Urología.
 VA: Vigilancia activa
 mpMRI: multi-parametric magnetic resonance imaging/resonancia magnética multi paramétrica
 RT: Radioterapia
 BT: Braquiterapia
 RTUP: resección transuretral de próstata
 HIFU: High-intensity focused ultrasound/ ultrasonido focalizado de alta intensidad
 PR: prostatectomía radical
 RTE: radioterapia externa
 LHRH: Luteinizing hormone-releasing hormone/ Hormona liberadora de hormona luteinizante

BIBLIOGRAFÍA

- Veltri R, R.R., *Biología molecular, endocrinología y fisiología de la próstata y las vesículas seminales*, in *Campbell-Walsh Urología. 9.a ed.*, K.L. Wein A, Novick A, Partin A, Peters C, Editor. 2008, Médica Panamericana: Buenos Aires. p. 2677-726.
- González J, N.C., Angulo J, *Anatomía quirúrgica de la próstata in Atlas de técnica quirúrgica 5ª ed.* 2010: Madrid. p. 43-65.
- J, M., *Origin and evolution of benign prostatic enlargement.* Invest Urol, 1978. **15**: p. 340.
- Babinski M, C.M., Costa W, Pereira M, *Morfología y fracción del área del lumen glandular de la zona de transición en la próstata humana.* Rev. chil. anat, 2020. **20**: p. 255-62.
- General, C.d.S., *Prevención y detección temprana del Cáncer de Próstata en el primer nivel de atención*, in *Guía de Práctica Clínica.* 2012, Consejo de Salubridad General: Mexico.
- Boyle P, F.J., *Cancer incidence and mortality in Europe, 2004.* Ann Oncol, 2005. **16**(3): p. 481-8.
- Ferlay J, P.D., Steliarova E, *Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008.* Eur. J. Cancer, 2010. **46**(4): p. 765-81.
- Klein E, P.E., Thompson I, *Epidemiología, etiología y prevención del cáncer de próstata*, in *Campbell-Walsh Urología. 9.a ed.*, K.L. Wein A, Novick A, Partin A, Peters C, Editor. 2008, Médica Panamericana: Buenos Aires. p. 2854-73.
- Feltes J, B.O., Rodríguez A, *Cáncer de próstata*, in *Libro del Residente de Urología*, R.J. Fernández J, Franco A, Gausa L, Robles J, Sánchez M, et al, Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 545-61.
- Galceran J, A.A., Carulla M, Mateos A, Quirós J, Rojas D, et al, *Cancer incidence in Spain, 2015.* Clin Transl Oncol, 2017. **19**(7): p. 799-825.
- Mottet N, C.P., van den Bergh R, Briers E, De Santis M, Fanti S, et al, *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer*, in *EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines.* 2020, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
- Bolaños P, C.C., *Escala Patológicas de Gleason para el Cáncer de Próstata y sus Modificaciones.* Med. leg. Costa Rica, 2017. **34**(1).
- Scardino T, A.M., Babaian R, *National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines of Prostate Cancer.*, in *National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology.* 2019, NCCN.
- D'Amico A, W.R., Malkowicz S, Schultz D, Blank K, Broderick G, *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* JAMA, 1998. **280**(11): p. 969-74.
- Feltes Ochoa, J., O. Blanco Carballo, and A. Rodríguez Antolín, *Cáncer de próstata*, in *Libro del Residente de Urología*, J. Castiñeiras Fernández, et al., Editors. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 545-561.

CAPÍTULO 10

TUMORES DE TESTÍCULO Y PENE

Dra. D^a MAGALY TERESA MÁRQUEZ SÁNCHEZ
Médica Investigadora del Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico Renal (GRUMUR)
del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)

1. TUMORES DE TESTÍCULO

1.1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de testículo representa el 1-2% de las neoplasias en varones; siendo la neoplasia sólida más frecuente entre los 20-35 años, aunque también puede presentarse en niños y ancianos en menor proporción. La incidencia presenta variaciones geográficas: 6,7/100000 varones en países escandinavos, 0,8/100000 varones en Japón, 2,2/100.000 habitantes en España. Es uno de los tumores malignos de menor mortalidad (5%) cuando se diagnostica y trata oportunamente, alcanzando supervivencias del 80-90%. Por el contrario, dejado a su evolución tiene una mortalidad que supera al 85% [1].

1.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Se desconoce la etiología exacta del cáncer de testículo, pero se ha relacionado con factores congénitos y adquiridos [1]:

- Factores congénitos. La criptorquidia aparece como antecedentes en el 6-10% de los tumores testiculares. El paciente criptorquídico tiene 10-40 veces más posibilidades de desarrollar tumor testicular que la población general, fundamentalmente cuando se trata de criptorquidias abdominales y a lo largo de muchos años (lesión térmica, disgenesia gonadal, disfunción endocrina). El tipo de tumor testicular que aparece más frecuentemente en estas circunstancias es el

seminoma. También existe relación con antecedentes familiares de cáncer de testículo y neoplasia intratubular de células germinales.

- Factores adquiridos: Traumatismos, orquitis virales, radiación a la madre durante el período gestacional, administración exógena de estrógenos durante el embarazo.

1.3. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

El 95% procede de células germinales, el seminoma es el más frecuente, El cáncer testicular puede desarrollarse a partir de cualquier tipo de célula presente en el testículo; tumores del estroma gonadal 1-2%, linfomas 1%, gonadoblastoma (células germinales y del estroma), metástasis y otros [1].

Tumores de células germinales (90%-95%)

A veces se ven precedidos por lesiones precursoras, como el carcinoma in situ testicular. Los podemos clasificar según el tipo histológico en [1]:

- 1. Neoplasia intratubular de células germinales.**

- 2. Tumores un tipo histológico (formas puras):**

- Seminoma: típico, anaplásico, con células sincitiotrofoblásticas, espermatozoos.
- Carcinoma embrionario: adulto, infantil, poliembrioma.
- Tumor del saco vitelino o del seno endodérmico («Yolk sac»).

- Tumor trofoblástico: coriocarcinoma
- Teratoma: quiste dermoide, maduro, inmaduro, con transformación maligna.

Tumores de más de un tipo histológico (formas mixtas):

- Teratocarcinoma.
- Seminoma + Coriocarcinoma.
- Seminoma + Carcinoma embrionario.
- Carcinoma embrionario + coriocarcinoma.
- Otras combinaciones.

Tumores de células no germinales (5%).

- Tumor de células de Leydig.
- Tumor de células de Sertoli.
- Tumor del estroma.
- Tumores mixtos: gonadoblastomas.

Tumores secundarios.

- Linfomas.
- Leucemias.
- Melanoma.
- Tumores digestivos.
- Tumores urológicos (próstata, riñón).

1.4. HISTORIA NATURAL

- Evolucionan rápidamente hacia la invasión local: Albugínea, epidídimo, cordón espermático [1].
- Es frecuente la diseminación linfática hacia los ganglios retroperitoneales a nivel L2-L4, por el origen embriológico testicular a este nivel. La presentan el 30-50% de los casos en el momento del diagnóstico [1].
- La diseminación hematogena alcanza sobre todo el pulmón, hígado, SNC, hueso [1].
- Son tumores muy sensibles a los tratamientos quimio y radioterápicos [1].
- Son productores de marcadores biológicos muy específicos para el tumor y sus metástasis [1].
- En relación con la edad, predomina uno u otro tipo histológico: Entre los 25-35 años el carcinoma embrionario y el teratocarcinoma [1].

Tumores de células germinales (90%-95%)

1. Neoplasia intratubular de células germinales.

Todos los tumores de células germinales (a excepción del seminoma espermatocítico) invasores

en adulto se originan en neoplasias intratubulares de células germinales, ubicados en las áreas basales de los túbulos seminíferos. Revelan espermatogénesis disminuida o ausente, es poco frecuente en pediatría [1].

2. Tumores un tipo histológico (formas puras): de un solo tipo histológico (50%).

– Seminoma (30-40%). Es el más frecuente de los tumores testiculares. La edad típica de presentación es entre los 40-50 años. Es habitual en los casos con antecedentes de criptorquidia. El más frecuente (85%) es el seminoma puro, producen resultados positivos en la prueba de la fosfatasa alcalina placentaria. El más agresivo es el seminoma anaplásico (10%) productor de beta-HCG. La forma espermatocítica es más frecuente entre los adultos en la sexta década, representa sólo el 5%, no se asocia con antecedentes de criptorquidia ni con bilateralidad, no expresa fosfatasa alcalina placentaria; es un tumor benigno que casi siempre se cura con orquiectomía [1].

– Carcinoma embrionario (15-25%): Alta agresividad que produce metástasis con frecuencia elevada. Eleva la alfa fetoproteína, la fosfatasa alcalina placentaria, negativo para c-KIT. Es el tipo celular más indiferenciado, influye en el riesgo de provocar metástasis en tumores de células germinales no seminomatosos en estadio clínico I [1].

Tumor trofoblástico: coriocarcinoma (1%). Agresivo e infrecuente, eleva la beta-HCG y sintomatología generalizada. Suele diseminarse vía hematogena con metástasis a pulmones y el encéfalo, es susceptible a la hemorragia espontánea [1].

– Tumor del saco vitelino o del seno endodérmico («Yolk sac») (1%). Se presenta en la infancia, tienen patrón glandular, papilar o microquístico. Producen alfafetoproteína, aunque no beta-HCG [1].

– Teratoma (10%). Es habitual su asociación con otros tipos histológicos. Los tumores bien diferenciados se denominan teratomas maduros (hueso, cartílago, dientes, pelo), los diferenciados de forma incompleta se designan como teratomas inmaduros. Se asocia con marcadores tumorales séricos normales, pueden causar una elevación leve de alfa-fetoproteína. A pesar de ser benigno,

es resistente a la quimioterapia ya que ocasionalmente pueden transformarse en una neoplasia maligna de origen somático (rabdiosarcoma, adenocarcinoma o tumor neuroectodermo primitivo) [1].

Tumores de más de un tipo histológico (formas mixtas): (40-50%). La asociación más frecuente es el teratocarcinoma. En la figura 1 se muestra tumor mixto seminoma más carcinoma embrionario.

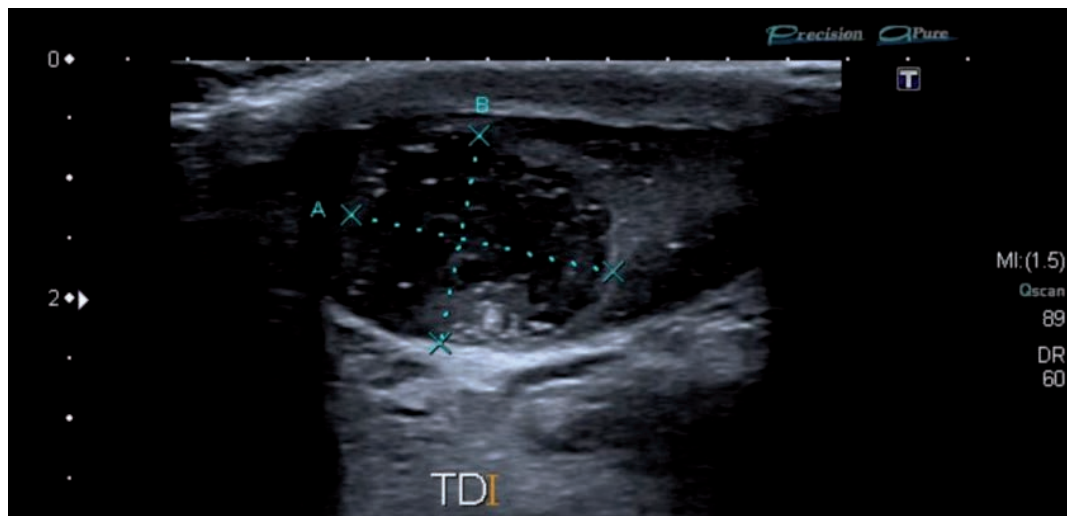


Figura 1. Tumor mixto seminoma más carcinoma embrionario en el testículo derecho de varón de 20 años. (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Tumores de células no germinales (5%)

– **Tumor de células de Leydig:** 1% de las neoplasias testiculares. Puede originar pubertad precoz y ginecomastia por la transformación periférica de los andrógenos en estrógenos. Son los más frecuentes en los tumores de los cordones sexuales y del estroma. El grupo etario afectado son hombres adultos de entre 20-60 años. La presentación clínica se caracteriza por ser indolora, asociada a ginecomastia, impotencia y disminución de la libido (como consecuencia del exceso de andrógenos y la conversión periférica en estrógenos). El 90% de estos tumores es benigno [1].

– **Tumor de células de Sertoli o androblastoma:** Muy raro, menos del 1% de todos los tumores, puede producir ginecomastia, la mayoría de estos tumores son benignos, la radioterapia y la quimioterapia no son eficaces [1].

– **Tumor del estroma:** muy infrecuentes.

– **Gonadoblastomas:** es un tumor mixto de células germinales, cordones sexuales y del estroma; se identifican en pacientes con gónadas disgenésicas y síndromes intersexuales. Los signos

identificables son criptorquidia, hipospadias, puede tener localización bilateral [1].

Tumores secundarios

– **Linfomas:** el linfoma No Hodgkin testicular primario es infrecuente, se manifiesta por diseminación extratesticular, se presenta en hombres mayores de 60 años, tiene pronóstico desfavorable [2].

– **Leucemias:** se manifiesta como recidivas de leucemia linfocítica aguda en niños, se puede realizar control local con radioterapia [2].

– **Metástasis:** se asocian a enfermedad metastásica generalizada, de lesiones primarias en próstata, pulmón, melanoma, cáncer de colón y renal. La orquiectomía se realiza con fines paliativos [2].

1.5. DIAGNÓSTICO

- **Clínica:** masa escrotal indolora, con menor frecuencia relaciona metástasis ganglionares, dolor lumbar (masas supraclaviculares o abdominales) o manifestaciones endocrinas como

ginecomastia o pubertad precoz. Existen casos con síntomas de escroto agudo causado por la expansión de la hemorragia por el crecimiento rápido del tumor [1, 2].

- Exploración física: debe iniciar con la palpación del testículo afectado (masa intraescrotal dura, no dolorosa, con epidídimo y cordón espermático normales) y luego el contralateral para comparar tamaño y consistencia. Se observa atrofia, en la palpación abdominal hipersensibilidad a la compresión profunda, ginecomastia palpable, ganglios palpables en región supraclavicular, la auscultación torácica es importante para la búsqueda de enfermedad intratorácica [1, 2].
- Diagnóstico diferencial: principalmente con la orquiepididimitis, la torsión testicular, hematoma, hidrocele [1, 2].
- Ecografía escrotal: es un método sencillo y fiable, económica y no invasiva. Se diferencia la

masa sólida de la quística, localización exacta intratesticular. La imagen típica es hipocogénica multinodular, heterogénea, aumento de flujo dentro de la lesión en la ecografía Doppler [1, 2].

- Marcadores tumorales: La alfa proteína (valor normal < 10 ng/ml) se eleva en el 70% de los tumores no seminomatosos, especialmente en el caso del carcinoma embrionario. La gonadotropina coriónica, fracción beta (normal < 5 ng/ml) se eleva en el 60% de los tumores no seminomatosos, así como en el seminoma anaplásico [3].

La vida media de la alfa-fetoproteína es de 7 días, por el contrario, la beta-HCG es de 3 días. Es importante a la hora de valorar la posible presencia de enfermedad residual, ya que la elevación persistente de alguno de estos marcadores indicaría la presencia aún del tumor [3].

El patrón de marcadores tumorales es:

Marcador	Seminoma	Carcinoma embrionario	Coriocarcinoma
Beta-HCG	Normal	Elevado	Elevado
Alfa-Fetoproteína	Normal	Elevado	Normal

Tabla 1. Patrón de marcadores tumorales (Fuente: elaborado por Dra. D^a Magaly Teresa Márquez Sánchez, Médica Investigadora del Grupo de Investigación Multidisciplinar Urológico Renal (GRUMUR) del Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca 37007, España).

1.6. ESTADIAJE

El pronóstico del tumor y las decisiones relacionadas con el tratamiento inicial, dependen del estadio clínico de la enfermedad, los hallazgos histológicos y el estadio. Se realiza un TAC

torácico y abdominopélvico para detectar las metástasis pulmonares y/o adenomegalias. La RMN es útil en la valoración de los grandes vasos retroperitoneales. El PET puede ser útil en el seguimiento de masas residuales menores de 3 cm después de la quimioterapia [2].

TNM	
pTis	Intratubular
pT1	Testículo y epidídimo sin invasión vascular o linfática
pT2	Testículo y epidídimo con invasión vascular o linfática
pT3	Afectación del cordón espermático
pT4	Escroto
N1	Ganglios menores de 2cm
N2	Ganglios de 2-5cm
N3	Ganglios mayores de 5cm
M1a	Metástasis en ganglios no regionales o en pulmón
M1b	Metástasis visceral

Tabla 2. Estadificación TNM (Fuente [1, 2]).

1.7. TRATAMIENTO

A todos los pacientes diagnosticados de carcinoma testicular se les practica en principio la orquiectomía radical, vía inguinal, con clampaje previo del cordón espermático antes de cualquier manipulación sobre el testículo. A partir de este momento el enfoque terapéutico adyuvante (quimioterapia, radioterapia, cirugías de la masa residual) dependerá del estadio clínico y del tipo histológico predominante [1, 2]:

Tratamiento de los tumores seminomatosos

- Estadio I (estadio testicular, 70% de los casos):
 - a) Puede bastar con la orquiectomía y control estricto posterior.
 - b) Puede aplicarse radio o quimioterapia profiláctica para evitar las posibles recurrencias retroperitoneales (3-17%) con cisplatino aunque este produce vómitos con mucha frecuencia y nefrotoxicidad.
- Estadio IIA y IIB: requiere de un tratamiento más agresivo. Radioterapia sobre las cadenas ganglionares afectadas o quimioterapia BEP (cisplatino, etopósido y bleomicina). Otra posibilidad es pasar directamente a la quimioterapia obviando la radioterapia.
- Estadio avanzado IIC y III: Quimioterapia BEP sistémica.

Tratamiento de los tumores no seminomatosos

- Estadio I (enfermedad testicular): luego de la orquiectomía puede hacerse un seguimiento periódico, la quimioterapia adyuvante con cisplatino reduce las recidivas hasta un 5 %.
- Estadios avanzados IIA y IIB: quimioterapia BEP (bleomicina, etopósido, cisplatino). La linfadenectomía retroperitoneal estaría indicada en casos de enfermedad residual.
- Estadios avanzados IIC y III: El tratamiento de elección es la quimioterapia sistémica.

2. TUMORES DE PENE

La piel del pene consta de un epitelio, lámina propia y tejido subepitelial conjuntivo. La cubierta cutánea del pene puede presentar diversas afectaciones, así como lesiones tumorales benignas y malignas [4].

2.1. TUMORES BENIGNOS DE PENE

Clasificación: Son lesiones muy poco frecuentes que derivan de las estructuras de sostén e incluyen desde angiomas (los más frecuentes), linfangiomas, nevos, pápulas perladas del surco coronario, fibromas, neuro fibromas y leiomiomas. También existe un grupo de lesiones quísticas, congénitas (quistes mucoides o dermoides) o adquiridas (traumáticas o por retención) [4, 5].

Clínica: masa peneana, dolorosa de forma espontánea o a la palpación. El tratamiento es la extirpación quirúrgica [4, 5].

2.2. LESIONES PREMALIGNAS DE PENE

• Balanitis xerótica obliterante

Se manifiesta como una «mancha blanquecina» que asienta fundamentalmente en glande y prepucio en sujetos de edad avanzada. Clínicamente se manifiesta por prurito local. Cuando la lesión afecta el meato uretral puede acabar por estenosarlo. El diagnóstico de exactitud es a través de la biopsia que muestra pérdida de la epidermis y de las papilas dérmicas con un intenso infiltrado inflamatorio [6].

El tratamiento consiste en eliminar las causas irritativas crónicas (fimososis, por ejemplo). La postectomía, cuando está afectado el prepucio, la meatotomía cuando hay lesiones estenosantes del meato uretral. Médicamente pueden ser útiles las cremas locales con corticoides. Es necesario observar la evolución de las lesiones [5, 7].

Otra mancha blanca de la piel del pene es la leucoplasia de localización prepucial y glande, también secundaria a irritaciones crónicas. La biopsia muestra una extensa infiltración linfocitaria [5, 7].

• Condiloma acuminado o verrugas venéreas o genitales

Son lesiones papilares exofíticas de coloración rojiza o rosada y muy friables. Únicas o múltiples con localización preferente en glande y prepucio, aunque también en la fosa navicular (5%). Suelen ser benignos, aunque cuando existe displasia intensa puede transformarse en un carcinoma verrucoso [4].

Etiológicamente se asocia los papilomavirus humanos (HPV) relacionados con las enfermedades de transmisión sexual (ETS). El tratamiento

consiste en la aplicación de pomadas de podofilo, instilaciones de 5-fluorouracilo, extirpación quirúrgica o aplicación de láser que ofrece buenos resultados estéticos [5, 7].

2.3. LESIONES MALIGNAS DE PENE

Los cánceres peneanos son tumores poco frecuentes, diversos informes han confirmado la importancia del estadio patológico y las características histológicas del tumor primario, así como la presencia y la extensión de metástasis en ganglios linfáticos para determinar el pronóstico y planificar el tratamiento [5].

El tumor maligno más frecuente de pene es el carcinoma epidermoide, escamoso o espino-celular junto con el carcinoma verrucoso (condiloma acuminado gigante o tumor de Buschke-Lowenstein). Otros tumores malignos son: Melanoma, carcinoma de células basales, carcinoma «in situ» o enfermedad de Bowen o carcinoma escamoso intraepitelial, la eritroplasia de Queyrat, la enfermedad de Paget, los sarcomas y los raros tumores secundarios a otras lesiones neoplásicas (patología maligna linforreticular, carcinomas genitourinarios, digestivos o pulmonares y sarcoma de Kaposi) [5].

• Carcinoma epidermoide, espinocelular o escamoso

Constituye el 0,3-0,5% de los tumores malignos del varón occidental. En países como Paraguay puede alcanzar un 25%. La incidencia en nuestro medio es de 1/100.000 varones/año. Es una enfermedad de hombres en la sexta década de la vida, los factores etiológicos se asocian a la higiene, la infección por papilomavirus humano HPV 11, 16

y 18, fimosis con irritación crónica de larga evolución, esmegma retenido, tabaquismo y presencia de lesiones premalignas previas [5].

Clínicamente inicia con una lesión pequeña primaria una zona indurada en glande o prepucio con crecimiento exofítico y tendencia a la ulceración. La zona de lesión más frecuente se sitúa en el glande extendiéndose a los cuerpos cavernosos, el esponjoso y el cuerpo del pene. El paciente refiere prurito, dolor, hemorragia local en una masa que se infecta fácilmente y confiere mal olor. Es frecuente la demora en consultar entre un 15-50% de los pacientes. A veces existe hipercalcemia secundaria a la elaboración tumoral de una sustancia similar a la parathormona [7].

El diagnóstico, se efectúa por medio de la biopsia para definir la histología, el grado histológico y la invasión en profundidad. La extensión tumoral a distancia es hacia los ganglios linfáticos regionales: Los ganglios inguinales superficiales y profundos [7].

El ganglio centinela pertenece al grupo superficial y se sitúa en el cuadrante súpero-medial del triángulo de Scarpa en la confluencia de la vena epigástrica superficial y la vena safena. Más tardíamente la extensión ganglionar puede alcanzar a los ganglios ilíacos, infiltración ósea local y metástasis a mayor distancia. En la analítica puede detectarse anemia, leucocitosis e hipoalbuminemia en pacientes con la enfermedad crónica, malnutrición, supuración extensa y metástasis inguinales [7].

Es de utilidad clínica la clasificación por estadios, según la infiltración local del tumor. La tabla 1 muestra la extensión tumoral local (T) y afectación ganglionar (N) del cáncer de pene [5, 8].

TNM	
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Carcinoma verrucoso no invasivo
T1	Infiltración del tejido conjuntivo subepitelial
T2	Infiltración de los cuerpos cavernoso o esponjoso
T3	Infiltración de la uretra o de la próstata
N1	Afectación de un solo ganglio inguinal superficial
N2	Afectación de múltiples ganglios inguinales superficiales
N3	Afectación de ganglios inguinales profundos
M0	Ausencia de metástasis
M1	Metástasis alejadas

Tabla 3. Extensión tumoral local (T) y afectación ganglionar (N) del cáncer de pene (Fuente [5, 9])

El tratamiento se basa en la lesión primaria y sobre los ganglios linfáticos inguinales [5, 9]:

a) Tratamiento de la lesión primaria: postectomía o circuncisión para lesiones Tis y T1 limitadas al prepucio o amputación parcial del pene con lesiones asientan glande o en surco coronario. Si la lesión es muy limitada podría aplicarse láser o braquiterapia para el órgano sobre todo en pacientes jóvenes. La cirugía

conservadora de Mohs consiste en eliminar la lesión milímetro a milímetro; este último es de utilidad diagnóstica.

b) En lesiones T2, T3 es necesaria la amputación parcial o total del pene con implantación de la uretra en el muñón peneano (Figura 2). Si la lesión es T4 las extirpaciones locales son más amplias teniendo que implantarse la uretra en zonas perineo escrotales.

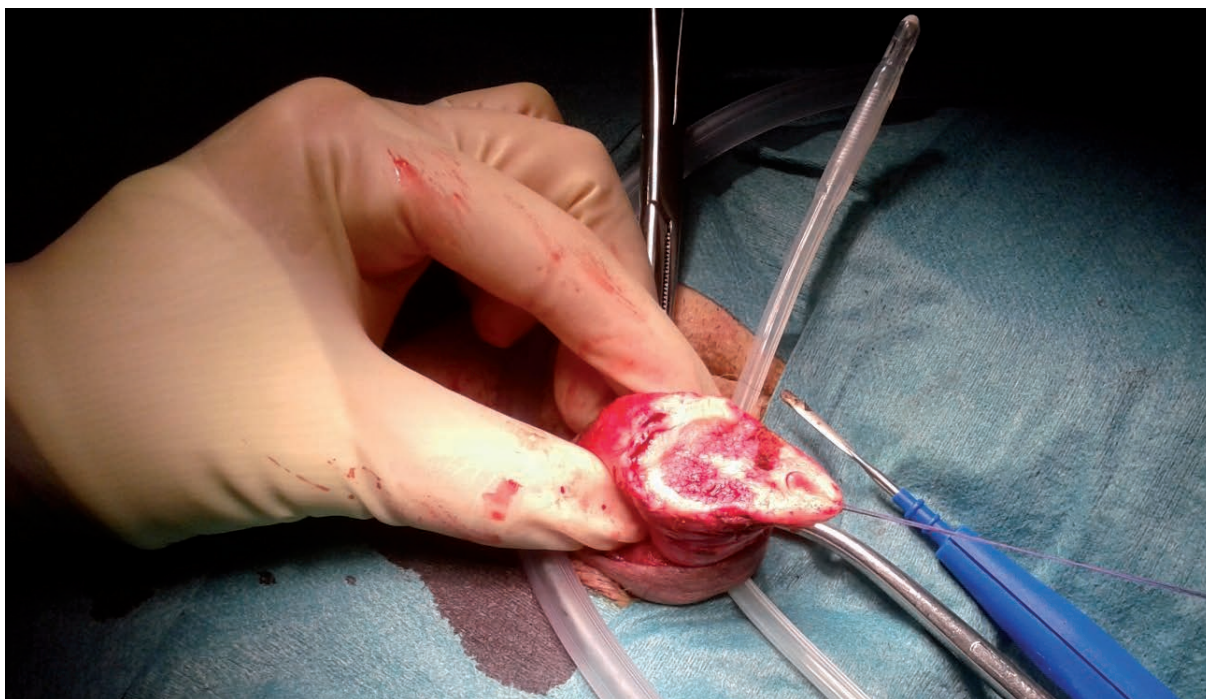


Figura 2. Penectomía parcial en tumor de pene. Se muestran los cuerpos cavernosos seccionados transversalmente, y el cuerpo esponjoso que contiene la uretra, se deja con mayor longitud para la espatulación uretral. (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

c) El tratamiento de los ganglios linfáticos de la región inguinal depende de: tamaño tumoral, grado, estadio, extensión venosa y que los ganglios inguinales sean o no sean palpables en la exploración clínica. Si en la exploración clínica los ganglios linfáticos inguinales son palpables y persisten después de tratamiento antibiótico las posibilidades de que sean positivos son entre el 70-80% por lo que debe practicarse la linfadenectomía.

Si los ganglios linfáticos inguinales no son palpables la actuación sobre los ganglios profilácticamente permanece en controversia ya que solo

vamos a encontrar menos de 20% de positividades ganglionares. Está indicada la linfadenectomía profiláctica en casos de lesiones mayores de 3-4 cm, alto grado histológico y estadio pT2 en adelante [5, 9].

La supervivencia del carcinoma epidermoide de pene es por lo general alta, pero depende de la afectación o no de los ganglios linfáticos: Si son negativos la supervivencia a los 5 años es del 60-80%, pero en caso de positividad desciende al 30-40% [8].

Actualmente la quimioterapia para tratar el carcinoma de pene no es muy eficaz. Se han ensayado

diversas combinaciones de 5-fluorouracilo, metotrexato, bleomicina y vincristina. Otra alternativa es la combinación de interferón con cisplatino [9].

- **Carcinoma verrucoso de pene, condiloma acuminado gigante, tumor de Buschke-Lowestein**

Su inclusión como un auténtico carcinoma puede ser confuso ya que con frecuencia a pesar

de lo extenso de la lesión el estudio histopatológico comprueba que no se atraviesa la lámina basal del epitelio (ausencia de infiltración) [5].

Etiológicamente se relaciona con las infecciones por papilomavirus humano y ETS. Debe de tratarse lo más conservadoramente posible. Sin embargo, no es infrecuente la presencia de auténticos focos de carcinoma epidermoide (Figura 3) [5].



Figura 3. Tumor de pene con focos verrucoso y epidermoides. (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

- **Carcinoma de células basales**

Existen pocos casos documentados, también llamado epitelioma basocelular, se ubica en el cuerpo del pene y se puede relacionar con situaciones de infecciones crónicas locales e inmunodepresión. La lesión se presenta de color eritematoso-violáceo con telangiectasias en superficie. Habitualmente no es doloroso. El tratamiento es la resección quirúrgica y curativa [8].

- **Carcinoma in situ**

Estas lesiones se estudian conjuntamente ya que su epidemiología, historia natural, sintomatología y evolución son muy similares y son indistinguibles desde el punto de vista clínico. Se trata de auténticas lesiones malignas y como tales deben considerarse. Si afecta el glande se denomina eritroplasia de Queyrat y si afecta el cuerpo del pene o el resto de la región genital o perineal se define como enfermedad de Bowen [5].

La eritroplasia se caracteriza por ser una lesión roja, aterciopelada, bien delimitada en el glande y con menor frecuencia en el prepucio; puede ulcerarse, con secreción y dolor. La enfermedad de Bowen se caracteriza por placas bien definidas de eritema escamoso sobre el cuerpo del pene, puede progresar a carcinoma invasor [5].

Etiológicamente se relacionan con papilomavirus de los serotipos 16 y 18. El diagnóstico solo puede establecerse por medio de la biopsia y el estudio histológico. El tratamiento en lesiones muy localizadas será la exéresis quirúrgica o la postectomía. Pueden ser útiles las pomadas de podofilina, así como el uso del láser o la criocirugía [5].

El diagnóstico diferencial se hace con la papulosis bowenoide, el eccema numular, la psoriasis y el carcinoma basocelular (de células basales) superficial [5, 7].

- **Enfermedad de Paget**

Descrita originariamente en la mama también puede presentarse en otros lugares como el pene o el escroto. Se caracteriza por una lesión rojiza, eritematosa - eczematoide bien circunscrita que solo puede diagnosticarse por medio de la biopsia que mostrará las típicas células de Paget que son grandes, hidrópicas claras y con núcleos hiper-cromáticos. El tratamiento consiste en la extirpación local de la lesión [7].

- **Metástasis**

El signo de metástasis más frecuente es el priapismo, tumefacción, ganglios y ulceración del pene. El origen primario puede ser vejiga, próstata y el recto [4].

Finalmente recordemos que el diagnóstico diferencial de los tumores de pene debe de hacerse con diversas dermatitis y dermatosis, así como con las lesiones pseudotumorales del pene constituidas por placas de la enfermedad de Peyronie, granulomas inespecíficos, flebitis dorsal del pene y procesos de linfangitis [4].

3. ESCROTO

Son muy poco frecuentes y son secundarios a la exposición de cancerígenos varios, como el hollín (carcinoma de los deshollinadores, Pott), alquitranes, que actualmente son muy poco utilizados. Se trata de carcinomas espinocelulares

que se presentan en forma de lesiones costrosas, ulceradas o en forma verrucosa que se adhieren e invaden los tejidos en profundidad. Pueden metastatizar en los ganglios linfáticos regionales (inguinales). El tratamiento es la excisión quirúrgica [9].

ANEXO ABREVIATURAS

HCG: gonadotropina coriónica humana
 SNC: Sistema nervioso central
 TAC: tomografía axial computarizada
 RMN: resonancia magnética nuclear
 PET: tomografía por emisión de positrones
 HPV: papilomavirus humano
 BEP: quimioterapia con sulfato de bleomicina, fosfato de etopósido y cisplatino (Platinol)
 ETS: enfermedades de transmisión sexual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stephenson A, G.T., *Neoplasias de los testículos*, in *Campbell-Walsh Urología 10ª edición*, K.L. Wein A, Novick A, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana: Buenos Aires. p. 845-882.
2. Albers P, A.W., Algaba F, Bokemeyer C, Cohn G, Fizazi K, *EAU Guidelines on Testicular Cancer*, in *EAU Guidelines*. 2015, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
3. Ochoa J, B.O., Leiva O., *Tumores del testículo*, in *Libro del Residente de Urología*, R.J. Fernández J, Franco A, Gausa L, Robles J, Sánchez M, et al, Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 595-608.
4. Oyarzábal I, G.G., Sanz J, *Tumores de pene*, in *Libro del Residente de Urología*, R.J. Fernández J, Franco A, Gausa L, Robles J, Sánchez M, et al, Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 595-608.
5. Pettaway C, L.R., Davis J., *Tumores del pene*, in *Campbell-Walsh Urología 10ª edición*, K.L. Wein A, Novick A, Partin A, Peters C, Editor. 2015, Médica Panamericana: Buenos Aires. p. 916-949.
6. Arribas J, P.A., Castiñeiras J, *Síndrome de escroto agudo*, in *Libro del Residente de Urología*, C.J. Castiñeiras J, Franco de Castro A, Gausa L, Robles J, Sánchez M, et al., Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 451-64.
7. Eble J, S.G., Epstein J, Sesterhenn I, *Pathology and genetics of tumors of the urinary system and male genital organs*, in *WHO classification of tumours 4ª edición*. 2016, WHO/IARC Press.

8. Looijenga L, Z.G., Grygalewicz B, Summersgill B, Debiec M, Veltman J, et al, *Role of gain of 12p in germ cell tumour development*. APMIS, 2003. **111**(1): p. 161-173.
9. Hakenberg O, C.E., Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N, *EAU Guidelines on Penile Cancer*, in *EAU Guidelines*. 2015, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.

CAPÍTULO 11

INFECCIONES ESPECÍFICAS: TUBERCULOSIS Y BRUCELOSIS GENITOURINARIA

Dra. D^a BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ
Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca
Profesor Asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad de La Laguna
Facultativo Especialista de Área del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

Dra. D^a. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ
Médico Adjunto Especialista en Urología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Profesora Contratado Doctor de Urología del Departamento
de Cirugía de la Universidad de Salamanca

1. TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TBC), llamada antiguamente consunción o tisis, es una infección producida por el bacilo tuberculoso, que es un bacilo ácido – alcohol resistente, que afecta al ser humano desde hace 7000 años. Es contagiosa, compromete principalmente los pulmones, pero puede propagarse secundariamente a otros órganos. El 24 de marzo de 1882 Robert Koch anunció que había descubierto la causa de la tuberculosis [1].

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Según estudios de la OMS, en 2018 hubo 10 millones de casos incidentes de TBC en todo el mundo. La tasa mundial de incidencia alcanzó su valor máximo (142 casos por 100 000 habitantes) en 2004. En 2018, la estimación fue de 132 casos por 100 000 habitantes. La tasa de incidencia está disminuyendo en cinco de las seis regiones de la OMS, en la Región de Europa se mantiene más o menos estable. La mayoría de esos casos se registraron en Asia (43,7%) y África (24,5%). En

las regiones del Mediterráneo Oriental, Europa y Américas, las cifras correspondientes fueron del 8,1%, 2,6% y 2,9%, respectivamente [2].

Los cinco países con mayor número de casos en 2018 fueron la India (2,7 millones), China (0,86 millones), Indonesia (0,84 millones), Filipinas (0,59 millones) y Nigeria (0,43 millones). De los 10 millones de casos incidentes registrados en 2018, se calcula que 862 mil (8,62%) eran VIH-positivos. En España se han registrado 9,4 casos/10⁵ habitante [2].

Entre las metas se incluye poner fin a la epidemia de tuberculosis para 2030. La estrategia para poner fin a la tuberculosis define hitos (para 2020 y 2025) y objetivos (para 2030 y 2035) para reducciones en casos de tuberculosis y muertes. Los objetivos para 2030 son una reducción del 90% en el número de muertes por TB y una reducción del 80% en la tasa de incidencia de TB (nuevos casos por cada 100 000 habitantes por año) en comparación con los niveles en 2015. Los hitos para 2020 hay una reducción del 35% en el número de muertes por TB y una reducción del 20% en la tasa de incidencia de TB [2].

1.2. ETIOPATOGENIA

La TBC es una infección provocada por las micobacterias que forman el complejo *Mycobacterium tuberculosis*, formado por *M. tuberculosis*, *M. africanum* y *M. bovis*. Se tratan de bacilos aerobios estrictos, ácido-alcohol resistentes, que son sensibles tanto a la luz solar y ultravioleta como al calor, pero resistentes a la desecación [2-4].

El reservorio de estas micobacterias es el ser humano infectado que puede desarrollar la enfermedad y eliminar bacilos con todas las maniobras respiratorias. La vía de transmisión habitual es la aérea, aunque también puede contraerse el *M. bovis* por vía digestiva a través de productos no pasteurizados. Más rara es la infección por contacto directo a través de mucosas o de piel no intacta [2-4].

Las personas infectadas y bacilíferas transmiten la infección a través de las gotitas de Pflügge, emitidas por el estornudo o la tos y que miden 1-5 μm de diámetro, alojando en su interior a los bacilos tuberculosos. Al evaporarse, quedan en suspensión durante 6 horas. Una vez el bacilo entra en el árbol respiratorio, es fagocitado por los macrófagos alveolares, donde se multiplican. Después se inicia una difusión por vía linfática hasta el ganglio satélite, quedando allí la enfermedad en estado latente (esto es lo que llamamos el complejo ganglionar de la primoinfección). Distinguimos 5 fases patogénicas consecutivas [2-4]:

Estadio I: Los bacilos son fagocitados por los macrófagos alveolares. Al multiplicarse liberan citocinas que atraen a más macrófagos y monocitos.

Estadio II: También llamado estado de simbiosis o de crecimiento logarítmico, que dura entre 7 y 21 días.

Estadio III: Necrosis tisular caseosa. En ella se desarrolla un medio desfavorable para el crecimiento de los bacilos (en esta fase es en la que se positiviza el PPD) y se produce la liberación de linfoquinas que activan a los macrófagos y éstos destruyen al bacilo.

Estadio IV: Formación de granulomas tuberculoides.

Estadio V: Se produce la licuefacción del material, que secundariamente drena a la vía aérea y se produce el proceso de cavitación.

Se han identificado distintos factores de riesgo de infección y desarrollo de la enfermedad, que van a depender de [5]:

Las características del enfermo:

- Cantidad de bacilos presentes en la secreción respiratoria.
- Frecuencia de la tos.
- Presencia de lesiones cavitadas.
- Diseminación broncogena.
- El entorno de la exposición: Grado de intimidad o cercanía entre el infectado y los posibles contagiados.
- La duración de la exposición.
- La susceptibilidad del receptor (edad, estado de su sistema inmune).

La enfermedad puede quedar latente tras la primoinfección, pero en aproximadamente un 10% de los casos progresa. Se trata fundamentalmente de pacientes con otras enfermedades de base: Diabetes, silicosis, pacientes sometidos a terapia inmunosupresora, insuficiencia renal crónica, neoplasias (sobre todo de cabeza y cuello), malnutrición y/o alcoholismo, adictos a drogas por vía parenteral y, fundamentalmente, pacientes con VIH/SIDA [3-5].

La TBC genitourinaria es la manifestación extrapulmonar más tardía de la enfermedad. Es la segunda causa más común de las extrapulmonares (20-40%) superada sólo por la de nódulos linfáticos, más comúnmente genitourinaria y de compromiso genital exclusivo en 5-30% de los casos. Afecta más a hombres que mujeres en relación 2:1 [6, 7]. En un 60% de los casos aparece en adultos 20-40 años después de la primoinfección. Puede tratarse de una reactivación de un foco antiguo o una reinfección a partir de un caso activo. Desde los ganglios mediastínicos se emiten émbolos de bacilos que alcanzan vía hemática la corteza renal. Desde allí pueden pasar hacia la médula renal, y posteriormente afectar por vía urinaria anterógrada al resto del sistema excretor (uréteres, vejiga, próstata, testes) [8].

La forma más común de la TB genitourinaria es la renal (80%), y de los órganos genitales el epidídimo es el más frecuentemente afectado en 22-55% de los pacientes [6].

Formas histopatológicas de la TBC renal

- Forma nodosa: Tuberculoma similar al del pulmón. Rara en el riñón [9].

- Forma exudativo-caseosa cavitaria: Más frecuente. Caseificación y tendencia a abrirse al cáliz y a la pelvis [9].
- Riñón mastic: Mástique (pasta de yeso): Curación natural de la TBC renal: TBC renal fibrocásica retráctil. Fase terminal: destrucción de todo el riñón, pero los bacilos de Koch no han desaparecido [9].
- Pielitis caseosa: Poco frecuente, sin grandes focos destructivos del tejido renal, pero rápidamente progresiva, en especial con diseminación hematogena y meningitis [9].

Fases de la lesión renal tuberculosa

- Folicular: Formación de granulomas tuberculoideos [4, 6]
- Ulceropapilar: Paso desde la cortical a las papilas [4, 6]
- Ulcerocavernosa: Fusión de zonas de caseificación → destrucción del parénquima → precipitación de calcio → riñón mastic [4, 6]
- Estenosis infundibular, ureteropielica o uretral por cicatrización retráctil [4, 6].
- Ureteritis, cistitis, epididimitis, prostatitis [4, 6].

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque no existen signos patognomónicos de la afectación tuberculosa del aparato genitourinario, es muy característica la aparición de piuria sin bacteriuria y con un pH urinario ácido (piuria estéril). También ha de incluirse en el diagnóstico diferencial de la hematuria de origen indeterminado (aparece en un 10% como macroscópica y hasta en un 50% de los casos como microscópica) y de la fiebre de origen desconocido. Las manifestaciones genitales incluyen deferentes engrosados o arrosariados, epididimitis de repetición y próstata micronodular en «tablero de ajedrez» [4, 5].

El riñón mastic: Se produce por cierre del uréter debido a la inflamación tuberculosa, con lo cual el material caseoso se acumula en la pelvis, en los cálices y cavidades del tejido renal y se transforma en un material espeso que tiene el aspecto de pasta de yeso [9].

La pielitis caseosa es poco frecuente. No se producen grandes focos destructivos del tejido renal, pero es rápidamente progresiva,

especialmente con diseminación hematogena y meningitis [4, 6].

Formas clínicas

TBC renal: forma más común de la TB genitourinaria (80%), y de los pacientes (6). Se expresa como una pequeña lesión caseosa cortical con destrucción del tejido y generalmente se auto limita o puede evolucionar a las formas descritas en el apartado «Formas histológicas» de este capítulo [9].

TBC uretral: Inicia con dilatación (secundaria a inflamación de la unión uretero-vesical por uretritis o cistitis tuberculosa) y la apariencia irregular del urotelio. Una vez avanzada la entidad se observa estenosis, acortamientos, defectos de relleno e incluso calcificaciones [9].

TBC vesical: en fases iniciales es indistinguible de otras cistitis más en estadios avanzados se presenta pequeña, irregular y calcificada. Se debe realizar diagnóstico diferencial con esquistosomiasis, cambios actínicos o carcinoma calcificado [9].

TBC testicular: La afectación testicular suele ser el resultado de una invasión local del epidídimo, siembra retrógrada del epidídimo, y raramente por diseminación hematogena. La infertilidad puede ser el resultado de obstrucción vascular bilateral. Al hallazgo físico podemos encontrar un reborde nodular del conducto vascular pero la orquitis y la inflamación testicular resultante puede ser difícil de diferenciar de otras lesiones masivas. La tuberculosis genital masculina generalmente se asocia con TB renal en 60 a 65% de los casos o con tuberculosis pulmonar en alrededor del 34% de los casos [7].

Epididimitis tuberculosa: de los órganos genitales el epidídimo es el más frecuentemente afectado en 22-55%. Si bien puede manifestarse como una orquiepididimitis es más común que sólo se afecte el epidídimo. La clínica consiste en una masa escrotal que suele ser dolorosa (40-44% de los casos), presentarse en forma de absceso hasta en 50% de los casos o asociarse a hidrocele (10%). Es sugestivo el hallazgo de nódulos dolorosos o indoloros con o sin induración. Lo característico, aunque raro son senos con descarga purulenta en la superficie posterior del escroto [6].

Prostatitis tuberculosa (figura 1): segundo órgano genital más frecuentemente afectado en la TBC genitourinaria con manifestaciones clínicas en 22% a 49% de los casos. Se presenta con aumento en la frecuencia urinaria, nocturia sin urgencia. Puede asociar disuria, hematuria o

hemospermia [6]. En ecografía se observan áreas hipocogénicas con un patrón irregular que predomina en la zona periférica. Las lesiones son hipodensas en TC, indistinguibles de abscesos prostáticos piógenos o neoplasias. En cuyo caso se utiliza la resonancia magnética [9].



Figura 1. TAC de prostatitis tuberculosa. (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

TBC peneana: muy rara (1% de la TBC genitourinaria). Puede involucrar tanto piel como cuerpos cavernosos. Se distinguen 2 variantes [6]:

- Primaria: en su forma cutánea se debe a transmisión venérea, se presenta como úlceras necróticas superficiales sobre el glande o su corona pudiendo asociar adenopatía inguinal dolorosa. Cuando se afectan los cuerpos cavernosos se observa destrucción del glande o disfunción eréctil [6].

- Secundaria: cuando es el sitio de manifestación cutánea de una TBC pulmonar. Se manifiesta como pápulas rojo-oscuro y pústulas sobre el glande en brotes y que curan con cicatriz [6].

TBC uretral: representa de 1,9 a 4,5% de los casos de TBC genitourinaria. Cuando es aguda se manifiesta como descarga uretral y eritema de la mucosa acompañado de úlceras visibles a través de endoscopia. En su forma crónica se presenta como estenosis [6].

1.4. DIAGNÓSTICO

Test de tuberculina o Mantoux

La primera prueba que suele solicitarse en un paciente con sospecha de TBC genitourinaria es el test de Mantoux o prueba de la tuberculina, en la que se realiza una inyección intradérmica

de un derivado proteico purificado de tuberculina (PPD-RT23) y se observa la reacción cutánea que se produce a las 48-72 horas. La positividad va a depender del diámetro de la induración, de si

el paciente ha sido vacunado previamente y de su estado inmunológico fundamentalmente (Tabla 1). En casos dudosos puede realizarse técnicas *in vitro* del INF- γ [5].

Situación	Infección TBC
No vacunados con BCG	≥ 5 mm
Vacunados con BCG, contactos íntimos o frecuentes de enfermos con baciloscopia positiva	≥ 5 mm
Vacunados con BCG, contactos esporádicos y enfermos con baciloscopia positiva o contactos íntimos o frecuentes de enfermos con baciloscopia negativa	≥ 15 mm (entre 5 y 15) A más induración más posibilidad de infección
Infectados por VIH u otros inmunodeprimidos	Cualquier induración
Virajes tuberculínicos durante el estudio de contactos	≥ 5 mm

Tabla 1. Respuestas tuberculínicas indicativas de infección tuberculosa según diversas situaciones (Fuente [5])

Test de tuberculina tipo de contactos

En el estudio convencional de contactos en tuberculosis existe una clasificación de los contactos según el sistema de los círculos concéntricos y el lugar de contacto. Aquí la misma [10, 11]:

1^{er} círculo: Contacto íntimo: diario > 6 horas.

2^{do} círculo: Contacto frecuente: diario < 6 horas.

3^{er} círculo: Contacto esporádico: no diario.

A través de este sistema se inicia la investigación por los contactos de mayor riesgo (primer círculo) y se va ampliando el estudio hasta que la prevalencia de la infección encontrada sea la prevista en dicha población. Si se detecta un nuevo bacilífero entre los contactos, debe iniciarse otra vez, a partir de éste, el esquema de círculos concéntricos [10, 11].

El sistemático y sedimento de orina es fundamental para identificar la piuria estéril, para determinar si existe hematuria y para descartar otras patologías. El examen urinario se complementa con la realización de un cultivo en el medio específico de Löwenstein-Jensen y analizándolo posteriormente con la tinción de Ziehl-Nielsen para bacilos ácido-alcohol resistentes. En casos que se manifiesten como formas paucibacilares, extrapulmonares o en pacientes con VIH podemos recurrir a la serología [5, 6].

Cuando se realizan estudios de posibles brotes en una comunidad, se desea diferenciar entre reactivación y reinfección o descartar posibles contaminaciones, o si nos encontramos ante cepas multirresistentes podemos utilizar la amplificación genómica mediante fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLP) o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) [5, 6].

Pruebas de imágenes

En cuanto a las pruebas de imagen, es indispensable poseer una radiografía de tórax para descartar enfermedad pulmonar activa concomitante (en ocasiones es la que nos lleva a sospechar la enfermedad genitourinaria). También debemos realizar una radiografía simple de abdomen (puede ayudarnos a detectar un riñón mastic u otras calcificaciones patológicas, pero también descubrir un mal de Pott). La urografía intravenosa es útil para detectar anomalías calciliares, alteraciones vesicales (microvejiga, retracciones de la unión uretero-vesical), hidronefrosis, calcificaciones y estenosis ureterales; puede sustituirse por la pielografía anterógrada o retrógrada. Actualmente es casi obligatorio el estudio del aparato urinario con ecografía y/o TAC, llegando incluso a sustituir a las pruebas anteriores. En casos seleccionados pueden ser útiles la cistoscopia y la ureteroscopia [12].

UIV en TBC urinaria: en esta se puede observar el riñón con dilatación calicial e irregularidades en todo su contorno, dilatación del uréter del mismo lado, de contornos tortuosos e irregulares [12].

1.5. TRATAMIENTO

El tratamiento de la TBC genitourinaria se basa en la quimioterapia antituberculosa, teniendo en cuenta que siempre ha de incluir como mínimo tres drogas antituberculosas, vigilando que las dosis sean las apropiadas, que se tomen de forma regular y durante un periodo de tiempo suficiente para la destrucción de todos los bacilos. Este tratamiento suele realizarse de manera ambulatoria, aunque debemos de tener en cuenta ciertos criterios de ingreso: Enfermedad grave o afectación SNC, intolerancia digestiva, interacciones medicamentosas o alto riesgo de toxicidad, patología asociada grave (cirrosis); sospecha de TBC resistente (VIH, ADVP), patología psiquiátrica o adicción activa y dificultad para adoptar medidas de aislamiento aceptables [5-7].

Distinguimos diversos tipos de fármacos [3, 5]:

- o Agentes primarios bactericidas:
 - Rifampicina.
 - Isoniacida.
 - Pirazinamida.
 - Estreptomina.
- o Agentes secundarios bacteriostáticos:
 - Etambutol.
 - Etionamida.
 - Cicloserina.
 - Viomicina.
- o Agentes menores bacteriostáticos:
 - Kanamicina.
 - Tiocetazona.
- o Agentes de segunda línea:
 - Quinolonas*: ciprofloxacino, ofloxacino, levofloxacino.
 - Azitromicina.
 - Linezolid.

*La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMS) ha publicado una alerta sanitaria referentes al riesgo que puede tener la utilización de las quinolonas como posible causa de fascitis.

A continuación, se exponen las características de los fármacos más utilizados.

Isoniazida (H): Ejerce su acción sobre la micolasa sintetasa, inhibiendo la síntesis de la pared celular de la micobacteria. Como efectos secundarios hay que vigilar la aparición de hepatotoxicidad y de polineuropatía por depleción de vitamina B6 (por ello suele administrarse con piridoxina 10 mg). Además, actúa como inductor enzimático, por lo que puede interferir con otros fármacos como la fenitoína o la carbamazepina [13].

Rifampicina (R): Fármaco inhibidor de la RNA polimerasa, no permitiendo la transcripción ni la traducción intracelular. Durante su uso puede aparecer fiebre, cefalea y/o náuseas. Es metabolizada por los enzimas microsomales hepáticos, al igual que otros medicamentos utilizados en muchos de estos pacientes como son los antirretrovirales y la metadona [13].

Estreptomina (S): Su unión a la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos interfiere en la transcripción proteica. Es un fármaco potencialmente ototóxico, su efecto adverso más conocido, pero además ha de vigilarse una posible depresión de la médula ósea [13].

Etambutol (E): Inhibe la síntesis de la pared celular. Su reacción adversa más característica es la neuritis óptica retrobulbar [13].

Pirazinamida (Z): Su mecanismo de acción no está definido, pero sí se ha comprobado que es eficaz en medios ácidos como las cavernas tuberculosas. Sus efectos adversos son leves a dosis estándar [13].

Toxicidad

Isoniacida: hepatotoxicidad, polineuropatía por depleción vitamina B6 (piridoxina 10mg), inductor enzimático (fenitoína, carbamazepina) [5].

Rifampicina: fiebre, cefalea, náuseas, coloración anaranjada de fluidos, hepatitis, exantema, hemólisis. [5].

Estreptomina: ototoxicidad, deprime médula ósea, nefrotoxicidad [5].

Etambutol: neuritis óptica retrobulbar, disminución de la agudeza visual, exantema [5].

Pirazinamida: leves a dosis estándar, incluye malestar gastrointestinal, elevación de ácido úrico, exantema, hepatitis, artralgia, gota (raro) [5].

Según las guías de la OMS para la TBC, la pauta estandarizada de tratamiento se compone

de una fase intensiva de dos meses en los que se administra isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de mantenimiento o de continuación de 4 meses en los que se asocian isoniazida y rifampicina [14]. La OMS no recomienda omitir el etambutol durante la fase intensiva del tratamiento en pacientes con TBC no cavitaria, frotis negativo en la TBC

pulmonar o extrapulmonar que son VIH negativos. En la meningitis tuberculosa, el etambutol ha de ser sustituido por la estreptomina [15].

Dosis fijas establecidas

En el mercado existen formulaciones fijas de antituberculosos (Tabla 2) que se administran según el peso del paciente y la fase de tratamiento en la que se encuentre [5].

	Preparado	Peso (kg)	Número de pastillas diarias
Fase Intensiva (2 meses)	Rifater® R 120 + H50 + Z 300 Envase de 100 comprimidos	< 40	3
		40-49	4
		50-64	5
		> 64	6
	Rimcure® R 150 + H75 + Z 400 Envase de 100 comprimidos	38-54	3
		55-70	4
		> 70	5
	Rimstar® R 150 + H 75 + Z 400 + E 275 Envase de 60 comprimidos	38-54	3
		55-70	4
> 70		5	
Fase de continuación (4 meses)	Rifinah® R 300 + H 150 Envase de 60 comprimidos	50-90	2
	Rimactazid® R 300 + H 150 Envase de 60 comprimidos	50-90	2

Tabla 2. Dosis fijas establecidas de medicamentos antituberculosos (dosis diaria única). Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z), Etambutol (E) (Fuente [5]).

La indicación de regímenes de tratamiento inadecuados o la ausencia de control del cumplimiento de tratamiento ha llevado al desarrollo de TBC resistente a fármacos [16]:

Multirresistente: Resistente a isoniazida y rifampicina, en la que se recomienda una pauta de tratamiento de ocho meses (2HRZES/1HRZE/5HRE) [16].

Extensamente resistente: Resistente a isoniazida, rifampicina, fluoroquinolonas y fármacos inyectables de 2ª línea, proponiéndose pautas de tratamiento de 18 meses [16].

TBC y VIH

En lugares donde la prevalencia de TBC y VIH es alta, se ha de estudiar VIH en todo

paciente con TBC confirmada. En estos casos, se recomienda iniciar con 4 fármacos los 2 primeros meses y 2 fármacos durante los 4 últimos (2HRZE+4HR), asociando además cotrimoxazol como tratamiento profiláctico de otras patologías infecciosas. Además se ha de evaluar a necesidad de tratamiento antirretroviral simultáneo, teniendo en cuenta las posibles interacciones farmacológicas [17].

Completar tratamiento anti TBC los 6 meses si el recuento de CD4+ > 350 células/μl antes de TARGA (Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad) [15].

Tratar TBC 2 meses si CD4+ 200 - 350 células/μl, iniciar luego TARGA con 3 fármacos compatibles con Rifampicina (efavirenz) [15].

Tratar TB 2-8 semanas si CD4+ < 200 células/μl, si tolera la espera, o tratamiento completo desde el inicio con TARGA [15].

Alternativa: Rifabutinina o isoniacida+ etambutol 18 meses [15].

Programa DOTS (Directly Observed Treatment, Short Course)

- Compromiso gobiernos para sostener actividades de control de TBC [18].

- Detección de casos con baciloscopia del esputo en pacientes sintomáticos que acuden espontáneamente a los servicios de salud [18].

- Régimen estandarizado de tratamiento de 6-8 meses para al menos todos los casos confirmados por baciloscopia de esputo (+) con tratamiento observado directamente (DOT) al menos los 2 primeros meses [18].

- Suministro regular, ininterrumpido de todas las drogas anti-TBC esenciales [18].

- Sistema estandarizado de registro y comunicación que permita la evaluación de los resultados de tratamiento de cada paciente y de todo el programa de control de TBC [18].

2. BRUCELOSIS GENITOURINARIA

2.1. DEFINICIÓN

La brucelosis es una zoonosis ocasionada por microorganismos del género *Brucella* y que es transmitida al ser humano por animales infectados [4].

2.2. GENERALIDADES

De las 6 especies: *B. melitensis*, *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, *B. neotomae*, *B. maris* y *B. ovis*, las 4 primeras pueden infectar al humano. Es conocida por múltiples nombres: Fiebre mediterránea, fiebre de Malta, fiebre de Gibraltar, fiebre de Chipre, fiebre ondulante. Está incluida dentro de las enfermedades de declaración obligatoria [4, 19].

2.3. EPIDEMIOLOGÍA

Con más de 500 000 casos mundiales cada año, en España se registra una incidencia de 0,8 casos por 100 000 habitantes al año, que es mucho más elevada que en otros países europeos.

Además, existen diferencias significativas entre comunidades autónomas, identificándose 48 casos en 2006 en Castilla y León. En ese mismo año fue máxima en Andalucía, declarándose 117 casos, mientras que en Baleares, Canarias, País Vasco, Ceuta y Melilla no se registró ninguno [4, 20].

2.4. PATOGENIA

El reservorio de los gérmenes es el ganado ovino y caprino. Los humanos suelen infectarse por contacto directo con los animales enfermos, por consumo de productos lácteos no pasteurizados o por inhalación de partículas. En muchos casos, el contagio es de índole profesional (trabajadores de mataderos y laboratorios, veterinarios, ganaderos). El período de incubación es de 1-3 semanas. [4, 19, 20].

2.5. CLÍNICA

Puede ser de presentación aguda (1-2 días) o insidiosa (1-más semanas) Se trata de una enfermedad multisistémica que puede tener diversas manifestaciones, variando desde una fiebre de origen indeterminado hasta un cuadro artrítico con hepatoesplenomegalia y adenopatías. El período de incubación suele abarcar entre una y tres semanas, pudiendo aparecer la clínica de manera aguda o insidiosa [5, 20].

El aparato genitourinario se ve involucrado en hasta el 20% de los casos, aunque la clínica puede ser variada [5, 19]:

- Orquiepididimitis (2-20% de los pacientes): Es la manifestación urológica más frecuente, apareciendo generalmente de manera unilateral.
- Prostatitis.
- Cistitis.
- Pielonefritis, nefritis intersticial, glomerulonefritis, abscesos renales.

Parece ser que los gérmenes del género *Brucella* presentan un especial tropismo por algunos carbohidratos del líquido seminal y de las secreciones prostáticas [5, 19].

La orquiepididimitis brucelar se manifiesta por olor y tumefacción testicular que no responde al tratamiento antibiótico habitual y que suele acompañarse de fiebre ondulante. La fiebre suele

aparecer unos días antes de que el paciente note la inflamación escrotal [5, 19].

2.6. DIAGNÓSTICO

Es fundamental realizar una correcta anamnesis, indagando en un posible contacto con cabras u ovejas infectadas o sobre un consumo de productos lácteos no pasteurizados. En la analítica de sangre suele detectarse una ligera leucocitosis, VSG elevada, con sistemático y sedimento de orina y urinocultivo normales. Las pruebas de imagen (ecografía) no distinguen la etiología de la orquiepididimitis granulomatosa. Se debe realizar ecocardiograma en caso de sospechar endocarditis o pericarditis y RM en casos de sospecha de neurobrucelosis, sacroileitis, espondilitis y artritis de cadera [5, 19].

El diagnóstico de certeza se logra tras obtener hemocultivos que deben mantenerse al menos 30 días y test de Coombs positivos y/o títulos serológicos concluyentes. Otra prueba muy sugestiva es la positividad de la prueba de Rosa de Bengala en sangre (sensibilidad 99%, especificidad 40%) [19].

2.7. TRATAMIENTO

Existen varios esquemas para el tratamiento antibiótico:

Esquema A: Tetraciclinas 500 mg tabletas cada 6 horas por 6 semanas + Estreptomina 1 g IM c/24h por 21 días [19, 21].

Esquema B: Rifampicina 300 mg tabletas c/8h por 21 días. Niños 20 mg/kg/día. + Trimetropin con sulfametoxazol (320/1 600 mg/día) 2 tabletas c/12h por 21 días. Niños 8/40 mg/kg/día [19, 21].

Esquema C: Rifampicina 600 mg/24h + Doxiciclina 200 mg/24h durante al menos 6 semanas. Debe de administrarse de forma precoz y completa para evitar abscesos y necrosis testiculares que derivarían en una orquiectomía [19, 21].

ANEXO ABREVIATURAS

ADVP: adicción a drogas vía parenteral
DOTS: Directly Observed Treatment, Short Course/
Tratamiento directamente observado, curso corto

E: etambutol
H: Isoniacida
OMS: organización mundial de la salud
PPD: derivado proteico purificado
R: rifampicina
RFLP: Fragmentos de restricción de longitud polimórfica
RNA: ácido ribonucleico
S: estreptomina
SNC: sistema nervioso central
TAC: tomografía axial computarizada
TARGA: Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad
TB: tuberculosis
TBC: tuberculosis
VIH: virus de inmunodeficiencia humana
VSG: velocidad de sedimentación globular
Z: pirazinamida

BIBLIOGRAFÍA

1. Thüroff J, A.P., Andersson K, Artibani W, Chapple C, Drake M, et al, *Guías EAU sobre incontinencia urinaria*. Actas Urol Esp, 2011. **35**(7): p. 373-88.
2. Organization, W.H., *Global Tuberculosis Report 2019*. 2019, World Health Organization: Geneva.
3. J., L., *Tuberculosis. Patogenia, diagnóstico y tratamiento*. OFFARM, 2002. **21**(8): p. 102-10.
4. López A, S.G., Pérez M., *Infecciones específicas: tuberculosis, VIH y brucelosis*, in *Libro del Residente de Urología*, C.J. Castiñeiras J, Franco A, Gausa L, Robles J, Sánchez M, et al, Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 649-667.
5. Ruiz J, B.R., Calper J, Caminero J, Caylà J, Domínguez J, et al, *Diagnóstico y tratamiento de la TB*. Arch Bronconeumol, 2008. **44**(10): p. 551-66.
6. Yadav S, S.P., Hemal A, Kumar R, *Genital tuberculosis: current status of diagnosis and management*. Transl Androl Urol., 2017. **6**(2): p. 222-33.
7. T., Z., *Genitourinary tuberculosis: historical and basic science review: past and present*. Cent European J Urol, 2012. **65**(4): p. 182-7.
8. Eguíluz P, P.A., Heredero O, Sánchez A, Urrutia M, *Tuberculosis genitourinaria y osteoarticular (Mal de Pott)*. Arch Esp Urol, 2009. **62**(4): p. 314-6.
9. Sánchez L, F.F., Dellamea M, García M, Sáez A, Volpacchio M, *Tuberculosis extra-pulmonar*. Imágenes, 2016. **5**(14): p. 25-37.
10. Rodríguez I, J.C., Sanz A, Molina E, Marín J., *Tuberculosis. Estudio convencional de contactos. Profilaxis y tratamiento de la infección latente*, in *Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Neumología*. 2.ª ed,

- S. J, Editor. 2010, ERGON: España. p. 533-40.
11. Alcaide F, A.J., Altet M, Ausina V, Bada J, Birules M, et al, *Documento de consenso sobre el estudio de contactos en los pacientes tuberculosos*. Medicina Clinica, 1999. **112**: p. 151-6.
 12. Jiménez M, H.L., Arellano R, Rabadán M, Pereira I, *Forma de presentación pseudotumoral de tuberculosis urogenital: caso clínico*. Actas Urol. Esp, 2004. **28**(9): p. 683-7.
 13. P, C., *Fármacos con actividad frente a Mycobacterium tuberculosis*. Enferm Infecc Microbiol Clin., 2009. **27**(8): p. 474-80.
 14. Goode P, B.K., Richter H, Markland A, *Incontinence in older women*. JAMA, 2010. **303**(21): p. 2172-81.
 15. Organization, W.H., *Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed.* 2010, Geneva: World Health Organization.
 16. Organization, W.H., *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response*. 2010, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
 17. Suckling J, L.A., Kennedy R, *Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women*. Cochrane Database Syst Rev 2006(4).
 18. Organization, W.H., *Communicable Diseases Cluster. (1999). What is DOTS?: a guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS*. 1999, World Health Organization: Geneva, Switzerland.
 19. Vega C, A.R., Rodríguez F, *Brucellosis. Una infección vigente*. Acta Med, 2008. **6**(4).
 20. Zhang N, Z.H., Huang D, Guan P, *Brucellosis awareness and knowledge in communities worldwide: A systematic review and meta-analysis of 79 observational studies*. PLoS Negl Trop Dis, 2019. **13**(5).
 21. Alacreu J, G.L., Delgado F, Palmero L, Pacheco J, Pontones J, et al, *Orquiepididimitis brucelar*. Actas Urol Esp, 2004. **28**(10): p. 774-6.

CAPÍTULO 12

INFECCIONES URINARIAS INESPECÍFICAS

Dra. D^a. ANA MARÍA NIETO HUERTOS
 Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca
 Médico del Servicio de Urgencias Hospitalarias del Complejo Asistencial de Zamora

1. DEFINICIÓN

Infección urinaria es la invasión microbiana del aparato urinario que sobrepasa la capacidad de los mecanismos de las defensas del huésped, produce alteraciones morfológicas o funcionales y respuesta inmunológica no siempre evidente. Potencialmente todos los órganos y estructuras del aparato urinario, desde el meato uretral a la corteza renal son susceptibles de ser afectados [1, 2].

La Urological Infection Guidelines de 2017 utilizan el concepto de ITU no complicada y complicada con una serie de modificaciones. En 2011, la Sección de Infecciones en Urología de la EAU propuso el sistema de clasificación ORENUC basado en la presentación clínica de la infección urinaria, el nivel anatómico de la infección urinaria, el grado de gravedad de la infección, la categorización de los factores de riesgo y la disponibilidad de la terapia antimicrobiana adecuada (Tabla 1, 2 y 3) [1, 2].

Severidad de las ITUS	Tipo de paciente
ITUS no complicadas	- Episodios de cistitis no complicada y/o Pielonefritis aguda no complicada en mujeres sin anomalías estructurales ni funcionales y no gestantes.
ITUS complicadas	- Condiciones que determinan riesgo de evolución desfavorable (gestante, hombres, obstrucción, catéteres urinarios, inmunosupresión, insuficiencia renal, trasplante, ITU recurrente, nefrostomía, diabetes)
ITU asociada a catéter	- ($\geq 10^3$ UFC/mL en orina de catéter, o en orina obtenida 48h después de retirado el catéter).
ITU recurrente	- Recurrencias de ITU (no complicada o complicada), con una frecuencia de = 3 ITUs/año o = 2 ITUs en los últimos 6m.
Urosepsis	- Disfunción orgánica

Tabla 1. Clasificación de ITU por severidad. Urological Infection Guidelines de 2017 (Fuente [1]).

Tipo de ITU	Localización anatómica
ITU Inferior o de vías bajas	- Cistitis - Uretritis Prostatitis
ITU superiores o de vías altas	- Pielonefritis Aguda - Nefritis bacteriana Aguda Focal o Difusa - Absceso Intrarrenal Absceso Perinéfrico

Tabla 2. Clasificación de ITU por localización anatómica. Urological Infection Guidelines de 2017 (Fuente [1]).

Tipo de Riesgo	Categoría del factor de riesgo	Ejemplos de factor de riesgo
0	No asocia o no conoce factor de riesgo	– Mujer sana premenopáusica
R	Factores de riesgo para ITU recurrente, pero sin riesgo de resultado grave	– Comportamiento sexual y mecanismos contraceptivos – Deficiencia hormonal en postmenopáusica – Tipo secretor de ciertos grupos sanguíneos – DM controlada
E	Factores de riesgo extraurogenital con riesgo de resultado más grave	– Embarazo – Varón – DM mal controlada – Inmunosupresión relevante – Trastornos del tejido conectivo – Prematuridad
N	Nefropatía con riesgo de resultado grave	– Insuficiencia renal relevante – Nefropatía poliquística
U	Factores de riesgo urológico con riesgo de resultado grave que se puede resolver con tratamiento	– Obstrucción ureteral (estenosis, litiasis...) – Catéter urinario temporal – Bacteriuria asintomática más en combinación con otro factor de riesgo: Embarazo, intervención urológica. – Disfunción vesical neurogénica controlada – Cirugía urológica
C	Catéter urinario permanente y factor de riesgo urológico irresoluble, con riesgo de resultado más grave	– Cateterismo urinario prolongado – Obstrucción urinaria no resuelta – Disfunción vesical neurogénica mal controlada

Tabla 3. Factores de riesgo del huésped para padecer ITU. Urological Infection Guidelines de 2010 (Fuente [2]).

1. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las ITUs son las infecciones bacterianas más prevalentes, por lo que suponen una carga económica considerable. En Estados Unidos justifican el 15% de la prescripción antibiótica ambulatoria y aproximadamente 7 millones de visitas al médico de atención primaria anualmente. Entre un 50-60% de mujeres adultas padecerán algún episodio de ITU sintomática a lo largo de su vida. Son la causa más frecuente de bacteriemia de origen comunitario, y responsables del 5-7% de las sepsis graves que requieren ingreso en UCI, con posible evolución a fallo multiorgánico. En Europa, cada año, 4 millones de personas contraen una infección «evitable» como consecuencia de procedimientos médicos (healthcare-associated infection), siendo las ITUs también el grupo más numeroso (19.6%). En el medio hospitalario, representan hasta el 40% de las infecciones

nosocomiales, y son el reservorio institucional más importante de patógenos resistentes. En las unidades de cuidados intensivos hospitalarias, son las segundas infecciones más frecuentes, después de las neumonías asociadas a la ventilación mecánica [4-7].

La prevalencia de ITUs sintomáticas es mayor en mujeres, con un pico a los 14-24 años relacionado con la actividad sexual, y resolución espontánea de los síntomas en 1 de cada 4 casos. Posteriormente la prevalencia en mujeres aumenta con la edad (20% en mujeres mayores de 65 años, en comparación con 11% en la población general). La prevalencia es menor en hombres, ocurriendo principalmente en presencia de alteraciones de la vía urinaria y en ancianos. En mujeres jóvenes sexualmente activas, también es más frecuente la recurrencia. Tras un primer episodio de ITU sintomática, 27% presentan una recurrencia confirmada en los 6m posteriores, y 2.7% una segunda recurrencia en el mismo periodo [1, 4-7].

2. ETIOLOGÍA

La etiología de las ITU se contempla desde el ámbito comunitario en el estudio «Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea», es un estudio nacional multicéntrico, realizado entre febrero y junio del 2006, en el que se estudiaron orinas procedentes de pacientes de ambos sexos y todas las edades, con sospecha clínica y confirmación microbiológica de infección complicada o no complicada del tracto urinario bajo, adquirida en la comunidad, en el que los agentes etiológicos más frecuentes fueron: *E. coli* 71%, *Klebsiella*

spp 6,8%, *Proteus* spp 6,6% y *Enterococcus* spp 5,5% [8].

La etiología de la ITU no es lineal, sino que varía dependiendo del tipo de infección, de la existencia o no de factores predisponentes, de los tratamientos antimicrobianos previos, y del ámbito de adquisición, es decir comunitario o nosocomial (Tabla 4) [8]. La gran mayoría de episodios están producidos por microorganismos que provienen del colon y por tanto la microbiota fecal del paciente condiciona en gran medida la etiología de la ITU. El resto de ITUs tienen una etiología exógena, por microorganismos introducidos en las vías urinarias durante su manipulación [8].

Situación Clínica	Patógeno
Paciente sondado	Espectro de ITU complicada. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus</i> spp, Levaduras
ITU no complicada 1% ITU complicada 14% ITU con sonda 30%	Polimicrobiana
♀ Joven sexualmente activa; Sonda urinaria	<i>Cocos Gram+</i>
Sonda permanente y/o antibiótico previo	Levaduras
Cirrosis, neoplasia, Gestantes	<i>Streptococo grupo B</i>
Cistitis incrustantes por cristales de estruvita tras Q urológica	<i>Corynebacterium Urealyticum</i>
Cistitis hemorrágica en niños Pacientes hematológicos	Adenovirus tipo 11 y virus BK
Fístula entero-urinaria	Anaerobios
♀ Joven sexualmente-activa con síndrome uretral agudo, piuria y orina estéril	<i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Virus herpes simplex (VHS)
Adultos con piuria y orina estéril	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Patogenicidad discutible (su aislamiento debe ser valorado minuciosamente)	<i>Ureaplasma Mycoplasma hominis Gardnerella vaginalis</i>

Tabla 4. Situación clínica y patógeno más frecuente implicado en la ITU (Fuente [8]).

3. PATOGENIA

En contra de lo que se pensaba hasta hace unos años, la orina humana en condiciones normales no es estéril: posee su propia microbiota o conjunto de microorganismos residentes, que pueden ser comensales, mutualistas o patógenos. Está formada por un amplio rango de 20-500 especies bacterianas de los filos *Firmicutes*,

Actinobacteria, *Fusobacteria*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Chloroflexi*, *Spirochaetes*, *Synergistetes* y *Fibrobacteres*. [9, 10]

Previamente a un episodio de ITU se produce una colonización vaginal y periuretral persistente a partir de microorganismos que provienen del colon. Desde estas localizaciones un pequeño número de bacterias ascienden a la vejiga y más excepcionalmente a la pelvis y al parénquima

renal. Estas bacterias son eliminadas por el flujo y las propiedades antibacterianas de la orina y en menor medida por la presencia de IgA secretora y los escasos leucocitos polimorfonucleares presentes en la superficie vesical. Si dichas bacterias no pueden ser eliminadas, se inicia o bien una colonización (adhesión del microorganismo al uroepitelio, su reproducción y eliminación por orina) o bien una infección (implica que hay lesión del epitelio vesical), dependiendo presumiblemente del equilibrio entre la virulencia de la bacteria, el tamaño del inóculo, los mecanismos defensivos locales y la presencia o no de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario. [8, 11]

Los factores de riesgo asociados a la ITU son cambiantes dependiendo fundamentalmente de la edad, los hábitos sexuales y las condiciones fisiológicas y anatómicas. En el intervalo de edad comprendido entre los 15 y los 50 años, los principales factores de riesgo son el coito, el uso de diafragma y/o espermicida, la antibioticoterapia previa, madre con infecciones de repetición, antecedentes de ITU en la infancia y el fenotipo no secretor, que genéticamente determina que la mucosa urinaria sea más susceptible a la adherencia de las enterobacterias. Entre los 50 y los 70 años los factores predisponentes comprenden la depleción estrogénica, la cirugía urogenital, la incontinencia urinaria, el cistocele, el residuo postmiccional, el estatus no secretor y la historia previa de ITU. A partir de los 70 años, la incontinencia urinaria, la sonda permanente, la cirugía urogenital, el deterioro del estado mental y el tratamiento con antimicrobianos son los factores predisponentes más frecuentes. [8, 11]

La filogenia y la virulencia de un microorganismo condicionan en gran medida su potencial para establecer una infección. No todas las cepas de *E. coli* poseen la misma capacidad para infectar el aparato urinario. En *E. coli* se han identificado 4 grupos filogenéticos a los que se denomina A, B1, B2 y D. Las cepas comensales derivan en su mayoría de los grupos A y B1 y poseen muy pocos factores de virulencia. Estas cepas constituyen el núcleo de la microbiota fecal, están adaptadas a una pacífica convivencia con el huésped, no producen enfermedad intestinal y solo causan infección extraintestinal cuando existen factores favorecedores. Las cepas de *E. coli* patógenos

extraintestinales (ExPEC), entre los que se incluyen los uropatógenos, derivan principalmente del grupo B2 y en menor medida del D y albergan genes que codifican factores extraintestinales de virulencia [8].

4. CLÍNICA

La ITU incluye una gran variedad de síndromes clínicos: bacteriuria asintomática, cistitis no complicada, ITU recurrente, pielonefritis aguda, ITU complicadas, ITU en Gestantes, Infecciones de orina asociada a catéteres, Sepsis de origen urinario. [8].

4.1. BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

Se define como la presencia en orina de una o más especies de bacterias comensales, también llamadas bacterias urinarias residentes, que no ocasionan síntomas (microbiota urinaria). Se trata de una colonización, no de una infección, por lo que no requiere tratamiento antibiótico [2, 12, 13].

Cuantitativamente se puede considerar bacteriuria asintomática si se aíslan en urocultivo [2, 12, 13]:

- ≥ 105 UFC/mL en 2 muestras de orina evacuada separadas por varios días en mujeres, o en 1 muestra en hombres.
- ≥ 105 UFC/mL en muestras de pacientes con cateterización crónica de la vía urinaria.
- ≥ 102 UFC/mL en muestras de pacientes con cateterización intermitente de la vía urinaria (por ejemplo, sonda vesical transitoria).

Evitar realizar screening y tratamiento de la bacteriuria asintomática, recomendados únicamente en dos escenarios clínicos en los cuales el beneficio ha sido probado: gestantes y antes de procedimientos urológicos invasivos. [14, 17, 19]

4.2. CISTITIS NO COMPLICADA

La infección de orina aguda sin complicación en la mujer, cistitis, clínica de disuria, urgencia, frecuencia, dolor suprapúbico, no síntomas urinarios en 4 semanas después del episodio. En el laboratorio encontramos: ≥ 10 WBC/mm³, ≥ 10 3CFU/mL de un uropatógeno en orina evacuada [11].

Hasta en el 30% de las cistitis puede existir infección silente del parénquima renal, sobre todo si se trata de varones, mujeres embarazadas, menores de 5 años, ITU durante el último mes, duración superior a 7 días de los síntomas de una ITU, inmunodepresión, diabetes, insuficiencia renal, anomalía anatómica o funcional de la vía urinaria. [11]

4.3. ITU RECURRENTE

Se define ITU recurrente (no complicada o complicada) como aquella en la que suceden 2 episodios de ITU no complicada en los últimos 6 meses o 3 urocultivos positivos en el año anterior [1].

Se considera recidiva si la nueva infección es por el mismo germen que el episodio anterior y reinfección si la nueva infección es causada por un germen diferente al del episodio anterior. La reinfección es más común que la recidiva, con mayor incidencia en los 3 meses subsecuentes a la infección primaria anterior. El riesgo de reinfección en los próximos 6 meses es mayor si el primer episodio es causado por *Escherichia coli* [14].

Muchas mujeres sufren infecciones urinarias frecuentes. Alrededor del 20% de las mujeres jóvenes con una primera ITU tendrán una infección recurrente. Las investigaciones sugieren que uno de los factores de las infecciones urinarias recurrentes puede ser la capacidad de las bacterias a adherirse a las células que recubren el tracto urinario [7].

El factor de riesgo más influyente para las ITU recurrentes en las mujeres jóvenes es la frecuencia de relaciones sexuales [15, 23]

No existe una relación comprobada entre infecciones urinarias recurrentes y los patrones de micción antes o después del coito, la frecuencia de la micción, los patrones de limpieza, las duchas vaginales, uso de ropa interior ajustada o retardar el hábito miccional [15], [16].

Un estudio caso-control de las mujeres posmenopáusicas encontró que los factores mecánicos y fisiológicos que afectan al vaciamiento de la vejiga (incontinencia, cistocele, orina residual postmiccional) se asociaron fuertemente con infecciones urinarias recurrentes [17].

Los pasos clave en la evaluación del diagnóstico de las infecciones urinarias recurrentes incluyen la confirmación de la presencia de una infección urinaria bacteriana, la investigación de los factores de riesgo del paciente y factores predisponentes para la infección complicada y la identificación de un organismo potencialmente causal. [18]

En mujeres con ITU recurrente, sin condiciones médicas o anatómicas subyacentes, se recomienda realizar ecografía en casos de recurrencias no coitales, hematuria persistente asociada a ITU, pielonefritis aguda, alteración de la función renal o en mujeres gestantes. En general, en mujeres con ITU recurrente menores de 40 años y sin factores de riesgo, no es preciso realizar ecografía abdominal ni otros estudios urológicos [3, 14].

Pielonefritis Aguda

Clínicamente se caracteriza por aparición de síntomas sistémicos como fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, vómitos y dolor en fosa renal, con puñopercusión positiva. En un 20% de los casos no aparecen síntomas de infección de vía urinaria baja (disuria, polaquiuria, urgencia miccional). Es frecuente encontrar una alteración leve de la función renal, por factores inflamatorios o hemodinámicos, que suele revertir precozmente con el tratamiento, y elevación de los reactantes de fase aguda. La PNA puede evolucionar a bacteriemia (10-50%), sepsis grave y shock séptico, si bien esta evolución es más frecuente en las formas complicadas. Con un tratamiento antibiótico efectivo, la mejoría clínica aparece desde las primeras 24-48h y la completa remisión del cuadro clínico-analítico en unos 5 días. Cuando los síntomas no mejoren en los primeros días, se iniciará la búsqueda activa de complicaciones (PNA focal o lobar, absceso renal, absceso perirrenal, PNA enfisematosa) o de alteraciones anatómicas o funcionales que estén agravando el cuadro clínico (PNA complicada: uropatía obstructiva, litiasis, inmunosupresión, etc.) [15, 16].

La pielonefritis aguda no complicada se caracteriza por fiebre, dolor en flanco, ausencia de historia o clínica evidente de anomalía urológica subyacente (investigada con pruebas complementarias como la ecografía, radiología, entre otras) y en el laboratorio encontraremos $\geq 10^4$ WBC/mm³, $\geq 10^4$ CFU/mL [10].

4.4. ITU COMPLICADAS

La definición de ITU complicada delimita a un grupo de pacientes que habitualmente precisan tratamiento antibiótico prolongado, selecciona pacientes que pueden requerir intervenciones de distinto tipo, como cirugía, endoscopia u otras y requerirán probablemente la asistencia de un especialista en urología [17, 18].

Una ITU se considera complicada cuando afecta a enfermos con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario, instrumentación

de este, portadores de sonda vesical, insuficiencia renal crónica (IRC), diabetes, inmunodepresión o con microorganismos multirresistentes. Estos factores condicionan la gravedad de la infección, una mayor incidencia de complicaciones y/o una mayor dificultad terapéutica. La tabla 5 muestra los factores predisponentes a ITU complicada más frecuentes. La infección urinaria en el varón, en la infancia y en el paciente sondado, poseen unas características especiales que deben tenerse en cuenta en su diagnóstico microbiológico [2, 8, 11].

Factores predisponentes para infección de tracto urinario	
Inmunosupresión	Insuficiencia renal crónica Diabetes Medicamentos inmunosupresores Trasplante renal
Factores nosocomiales e instrumentación	Exposición a bacterias resistentes a antibióticos Sonda permanente urinaria Cateterización intermitente Tubo de nefrostomía Stent ureteral
Vías urinarias con anomalías anatómicas	Enfermedad renal poliquística Válvulas uretrales Reflujo vesicoureteral
Obstrucción del tracto urinario	Obstrucción al tracto de salida urinario Anomalías congénitas Estenosis uretral o ureteral Urolitiasis
Disfunción miccional	Cistocele Esclerosis múltiple Vejiga neurogénica
Hombres, Gestantes Niños y Ancianos	Considerar siempre evaluación urológica

Tabla 5. Factores predisponentes en infección urinaria complicada (Fuente [8]).

En varones, la ITU se considera un indicador de anomalía urológica subyacente y obliga a una evaluación urológica. Ante un varón con fiebre, leucocituria y sin anormalidades en la vía urinaria se han de sospechar pielonefritis aguda y sobre todo, por su frecuencia, la prostatitis. La presencia de dolor prostático o en flanco renal posee una sensibilidad y especificidad muy baja para localizar la infección, por lo que la gammagrafía con leucocitos marcados parece ser una mejor herramienta. La localización topográfica es importante puesto que de ella dependerá la duración del tratamiento. Una ITU recurrente, con recurrencias en cortos intervalos de tiempo y por la misma cepa, sugiere un foco bacteriano, siendo el más frecuente la prostatitis crónica.

Las infecciones de próstata, epidídimo y testículos son infecciones frecuentes, que plantean dificultades tanto en su diagnóstico como en su tratamiento. Los microorganismos infectantes suelen provenir del tracto urinario inferior infectado y por tanto suelen ser los causantes de las infecciones urinarias o las infecciones de transmisión sexual. Las orquitis suelen estar causadas por virus, que llegan por vía hematogena [8].

ITU en Gestantes

La ITU es la infección bacteriana más común durante la gestación, y tiene un impacto negativo en la morbimortalidad materno-fetal. Algunos cambios funcionales y estructurales que ocurren durante la gestación favorecen la aparición de ITU [19]:

– Cambios estructurales de la vía urinaria, que favorecen el éstasis urinario y la presencia de reflujo vésico-ureteral. Desde la 7^o semana de gestación, los uréteres comienzan a dilatarse debido a la acción hormonal de la progesterona sobre el músculo liso (hidrouréter). A partir de las semanas 22-26 de gestación, el efecto compresivo del útero grávido favorece la hidronefrosis. Además, el aumento de volemia durante el embarazo lleva a una reducción de la concentración urinaria y a un aumento del volumen vesical.

– Cambios en la composición urinaria, que favorecen el crecimiento bacteriano. Son los cambios en el pH urinario, osmolaridad y la glucosuria inducida por la gestación.

– La bacteriuria asintomática es muy frecuente (2-15%), siendo un factor de riesgo determinante en la aparición de ITU sintomática (sin tratamiento, un 20-40% progresarán a ITU sintomática). La ITU sintomática aparece en 1-2% de las gestaciones, ya sea en forma de cistitis o de pielonefritis. Otro factor de riesgo importante es el antecedente de ITU previa a la gestación.

4.5. INFECCIONES DE ORINA ASOCIADA A CATÉTERES (CA-UTI)

Con la cateterización urinaria se alteran los mecanismos de defensa del huésped, además de proporcionar a los patógenos una vía rápida de acceso al aparato urinario. Ofrecen superficies donde los uropatógenos pueden adherirse fácilmente, y lesionan la mucosa urotelial. Si se mantienen el tiempo suficiente, acaba formándose una capa biofilm con agregados de bacterias y matriz extracelular polimérica, compuesta de biomoléculas como polisacáridos, proteínas, lípidos y ácidos nucleicos. El biofilm se comporta como un nicho bacteriano que escapa a las defensas del huésped, además de dificultar la penetración de antibióticos [24].

El factor de riesgo más importante de desarrollo de CA-UTI es el tiempo en que el catéter urinario permanezca en el paciente, por esto deben mantenerse el mínimo tiempo posible. El 100% de los pacientes sondados presentará colonización a los 30 días, por lo que no se debe realizar urocultivo de rutina, ni un urocultivo positivo implica CA-UTI, sino bacteriuria asintomática que no debe ser tratada. De la misma

manera, una orina turbia, maloliente o piúrica en un paciente sondado no debe interpretarse como CA-UTI [8].

4.6. SEPSIS DE ORIGEN URINARIO

El grupo de trabajo formado por expertos en sepsis de la European Society of Intensive Care Medicine y de la Society of Critical Care Medicine, han definido la sepsis como «la disfunción orgánica causada por una respuesta anómala del huésped a la infección que supone una amenaza para la supervivencia» [22].

Esta nueva definición comporta la búsqueda de una nueva herramienta clínica que sustituya a los criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) en la identificación de los pacientes con sepsis, ya que estos criterios no están presentes en todos los pacientes con infección [22].

El grupo de trabajo recomienda emplear una variación de 2 o más puntos en la escala SOFA (Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment) (Figura 1), considerando una puntuación basal de 0 para la identificación de la disfunción orgánica. Una puntuación de SOFA ≥ 2 refleja un riesgo de mortalidad global de aproximadamente un 10% en la población general. La escala qSOFA (quick SOFA) incluye exclusivamente criterios clínicos fácil y rápidamente mensurables a pie de cama. Los criterios del qSOFA son [22]:

- Alteración del nivel de conciencia, definido como una puntuación en la escala de Glasgow ≤ 13
- Tensión arterial sistólica ≤ 100 mmHg
- Frecuencia respiratoria ≥ 22 rpm

Cuando al menos 2 de los 3 criterios están presentes presenta una validez predictiva similar al SOFA para la detección de aquellos pacientes con sospecha de infección y probabilidad de presentar una evolución desfavorable [22].

La medición del lactato no aumentó su validez predictiva, pero podría ayudar a identificar a los pacientes con un riesgo intermedio [22].

En el Shock séptico se establecen anomalías de la circulación, celulares y del metabolismo subyacentes y son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la

mortalidad. Se identifica clínicamente por la necesidad de vasopresores para mantener una tensión arterial media ≥ 65 mmHg y por presentar

un lactato sérico ≥ 2 mmol/l (18 mg/dl) en ausencia de hipovolemia. Esta situación refleja tasas de mortalidad superiores al 40 % [22].

Escala SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*)

	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ (mm Hg) o SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221-301	<300 142-220	<200 67-141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Higado Bilirubina (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Cardiovascular^b Tensión arterial	PAM ≥ 70 mmHg	PAM <70 mmHg	Dopamina a <5 o dobutamina a cualquier dosis	Dopamina a dosis de 5,1-15 o Epinefrina a $\leq 0,1$ o Norepinefrina a $\leq 0,1$	Dopamina a dosis de >15 o Epinefrina >0,1 o Norepinefrina a >0,1
Sistema Nervioso Central Escala de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dL) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 <500	>5,0 <200

PaO₂; presión arterial de oxígeno; FIO₂; fracción de oxígeno inspirado; SaO₂; Saturación arterial de oxígeno periférico; PAM, presión arterial media; ^aPaO₂/FIO₂ es relación utilizada preferentemente, pero si no está disponible usaremos la SaO₂/FIO₂; ^bMedicamentos vasoactivos administrados durante al menos 1 hora (dopamina y norepinefrina como ug+kg+min) para mantener la PAM por encima de 65 mmHg.

Figura 1. Escala SOFA [22]

4.7. URETRITIS

La uretritis es un síndrome caracterizado por la aparición de un exudado uretral mucopurulento, disuria o prurito en el meato urinario. Es la respuesta de la uretra a una inflamación de cualquier etiología. La mayoría de las uretritis están producidas por infecciones de transmisión sexual (ITS). Estas uretritis se clasificaban como gonocócicas (UG) o no gonocócicas (UNG) según se aislaban o no en ellas como responsable etiológico *Neisseria gonorrhoeae*. Las UNG en el mundo desarrollado tienen como etiologías más frecuentes a *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma genitalium* [2, 8].

La UG es la mejor conocida, aunque actualmente no es la uretritis más frecuente. Las formas sintomáticas de estas uretritis se manifiestan, tras un periodo de incubación de 2 a 5 días, por un comienzo frecuentemente brusco con aparición de un exudado uretral y disuria. El exudado suele ser abundante y purulento. Aunque la mayor parte de los casos que se diagnostican son sintomáticos, la infección gonocócica de la uretra masculina puede ser oligo o asintomática. Así,

en estudios sobre contactos y de despistaje de portadores, se ha encontrado que hasta más de dos tercios de los pacientes en los que se aisló *N. gonorrhoeae* en la uretra no presentaban prácticamente síntomas, ignorando en consecuencia su infección [2, 8].

4.8. PROSTATITIS

Es la enfermedad urológica más frecuente en varones menores de 50 años y la tercera (después de la hiperplasia benigna y el cáncer de próstata) en mayores de esta edad. Se estima que afecta a un 5-10% de varones. En 1995 los National Institutes of Health de EEUU propusieron una revisión de la clasificación de prostatitis de Stamey y Meares (1968) y Drach (1978), consistente en clasificarla en 4 categorías: Prostatitis bacteriana aguda, prostatitis bacteriana crónica, síndrome de dolor pélvico crónico y prostatitis inflamatoria asintomática. Sólo a las 2 primeras entidades se les reconoce una etiología infecciosa. En ausencia de factores predisponentes, sólo los *E. coli* con alto potencial virulento son capaces de causar una

prostatitis. Si se sospecha *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis* puede obtenerse secreción uretral o un primer chorro de orina [2, 8]

4.9. EPIDIDIMITIS

Se caracteriza por dolor e hinchazón escrotal, generalmente unilateral y sensibilidad aumentada, acompañado con frecuencia de molestias urinarias, fiebre moderada y en ocasiones exudado uretral y molestias eyaculatorias. Suele ser un cuadro agudo, que puede afectar al testículo y acabar en una orquiepididimitis con hidrocele. Es frecuente la presencia de adenopatías inguinales. Es importante hacer el diagnóstico diferencial con la torsión testicular. Es especialmente frecuente en varones jóvenes, especialmente la causada por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* [2, 8].

4.10. ORQUITIS

Se caracteriza por hinchazón del testículo, aumento de sensibilidad, dolor y sensación de pesadez, fiebre, síntomas urinarios y dolor eyaculatorio. A la exploración puede observarse aumento del tamaño testicular, adenopatías inguinales y próstata hiperplásica, además de uretritis cuando su origen es de transmisión sexual [2, 8].

Es una entidad menos frecuente que la prostatitis y la epididimitis, aunque a veces es una complicación de éstas, en cuyo caso se trata de una orquiepididimitis. La mayoría de las orquitis son de etiología vírica. [2, 8].

5. DIAGNÓSTICO

La probabilidad de tener una ITU se incrementa significativamente con los siguientes signos y síntomas: Disuria, polaquiuria, hematuria, dolor lumbar y ausencia de secreción vaginal. Los síntomas aislados de ITU no son suficientes para su diagnóstico, mientras que la combinación de signos y síntomas puede elevar la probabilidad de diagnóstico certero a más del 90% [19].

Por lo tanto, se requiere una correcta anamnesis y exploración física.

Las tiras reactivas son útiles en caso de síntomas aislados, ya que la positividad de los leucocitos y nitritos apoya el diagnóstico de ITU.

Sin embargo, si el resultado es negativo, no se puede descartar la existencia de ITU por la baja sensibilidad de la prueba. En un estudio de 2007, McIsaac valida una regla diagnóstica de tres criterios (disuria, leucocituria y nitritos). La presencia de 2 o más de estos criterios se consideró un predictor útil de urocultivo positivo (sensibilidad del 80% y especificidad del 54%) y válido para identificar a las mujeres en las que el tratamiento antibiótico empírico es adecuado. Frente al criterio clínico, seguir esta regla de decisión hubiera disminuido la prescripción innecesaria de antibióticos un 40% (uso de antibiótico con urocultivo negativo), así como la petición de urocultivo en un 59%. Es necesario realizar urocultivo (UC) antes del tratamiento excepto en los episodios aislados de ITU inferior no complicada (cistitis) en mujeres premenopáusicas sanas con agentes etiológicos predecibles y sensibles [6].

En pielonefritis se deben evaluar las vías urinarias superiores para descartar la existencia de obstrucción o cálculos [6].

En uretritis una tinción de Gram de la secreción o un frotis uretral que muestre más de cinco leucocitos por CGA (x1.000) indica la existencia de uretritis piógena. En el caso de gonorrea, los gonococos se localizan intracelularmente como diplococos gramnegativos. Una prueba de esterasa leucocitaria positiva o la presencia de más de 10 leucocitos por CGA (x400) en una muestra de la primera orina de la mañana son diagnósticas [6].

En prostatitis y pacientes con síntomas similares a los de la prostatitis debe hacerse un intento de distinguir entre la prostatitis bacteriana y el síndrome de dolor pélvico crónico (SDPC). El mejor medio para ello es la prueba de las cuatro muestras de Meares y Stamey para descartar las ITU y las ETS [6].

6. OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Las fluoroquinolonas se han empleado de una forma extensa en el tratamiento de infecciones por *E. coli*, sobre todo en las ITUs. Su uso se ha relacionado con la aparición y selección de microorganismos resistentes, incluso a otras familias de antibióticos, como las enterobacterias betalactamasas de espectro extendido (BLEE) o los *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM). La

OMS las ha clasificado como antibióticos críticamente importantes por su alta frecuencia de uso, impacto ecológico y relevancia estratégica en infecciones graves. Todo ello ha condicionado que las quinolonas sean eliminadas como fármacos de primera o segunda línea en el tratamiento de las ITUs [1, 8].

Para usar cualquier antibiótico como tratamiento empírico de las ITUs, se acepta que la resistencia local al mismo debe ser [1, 8]:

- En ITU de vía urinaria baja: < 20 %
- En ITU de vía urinaria alta: < 10 %

Los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva y las recomendaciones de los Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA, <https://seimc.org/documentos-cientificos/>

antimicrobianos-y-tratamientos-antibioticos/programas-de-optimización-de-uso-de-antimicrobianos-proa) permiten una actualización plena en cuanto al uso de antibióticos en relación con el tipo de microorganismo aislado. En España, la implementación de los PROA es una de las acciones que se llevan a cabo en el ámbito del Programa Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) [1, 8].

El tratamiento de las ITU depende de diversos factores. En la tabla 6 se resumen los patógenos más comunes en los distintos posibles diagnósticos. En la tabla 7 se recogen los fármacos antimicrobianos y la duración del tratamiento que recomiendan las guías clínicas actuales en los distintos procesos infecciosos [1, 8].

Diagnóstico	Patógeno/especie más frecuente
Cistitis Aguda No complicada	<ul style="list-style-type: none"> • E. coli (75%) • Klebsiella pneumoniae • Proteus mirabilis • Estafilococo saprofíticos
Pielonefritis Aguda No complicada	<ul style="list-style-type: none"> • E. coli • Proteus • Klebsiella • Otras bacterias intestinales • Estafilococos
ITU Complicada	<ul style="list-style-type: none"> • E. coli • Enterococos • Pseudomonas • Estafilococos
ITU Nosocomial	<ul style="list-style-type: none"> • Klebsiella • Proteus
Pielonefritis Aguda Complicada	<ul style="list-style-type: none"> • Enterobacterias (60-75%) • Otras bacterias intestinales • (Candida)
Prostatitis Aguda/Crónica	<ul style="list-style-type: none"> • E. coli • Otras bacterias intestinales • Pseudomonas • Enterococos • Estafilococos • Chlamydia • Ureaplasma
Epididimitis Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • E. coli • Otras bacterias intestinales • Pseudomonas • Enterococos • Estafilococos • Chlamydia • Ureaplasma

INFECCIONES URINARIAS INESPECÍFICAS

Diagnóstico	Patógeno/especie más frecuente
Urosepsis	<ul style="list-style-type: none"> • E. coli • Otras bacterias intestinales Tras intervenciones urológicas – patógenos multirresistentes: • Pseudomonas • Proteus • Serratia • Enterobacter

Tabla 6. Diagnóstico tipo de ITU y patógenos más frecuentes. ITU=infección del tracto urinario. (Fuente [1, 8]).

Diagnóstico	Tratamiento antimicrobiano empírico inicial	Duración del tratamiento
Cistitis Aguda No Complicada	<p>1ª opción:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfomicina trometamol 3g • Pivmecilinam 200 mg cada 8h <p>2ª opción:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazol 160/800 mg cada 12h • Trimetoprim 200 mg cada 12h <p>Evitar uso como primera opción:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefixima 400 mg cada 12h • Amoxicilina/Clavulánico 500 mg cada 8h 	<p>Dosis única 5 días</p> <p>3 días</p> <p>5 días</p> <p>5-7 días</p> <p>5-7 días</p>
Pielonefritis Aguda No Complicada	<p>PNA Leve</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefixima 400 mg vo c/24h. • Cefditoreno pivoxilo 400 mg vo c/24h • Cefpodoxima proxetilo 200 mg vo c/12h • Ceftibuteno 400mg vo c/24h • Ciprofloxacino 500-750 mg vo c/12h 7 días (si resistencia local <10%) • Levofloxacino 750 mg vo c/24h 5 días (si resistencia local <10%) <p>Alternativa: Cotrimoxazol 800/160mg vo c/12h o un betalactámico hasta obtener el resultado del urocultivo</p> <p>PNA Moderada-severa</p> <p>1º Opción:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ceftriaxona 2g IV c/24h. • Cefotaxima 2g IV c/8h • Ciprofloxacino 400 mg IV c/12h (si resistencia local <10%) • Levofloxacino 750 mg IV c/24h (si resistencia local <10%) <p>2º Opción:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cefepime 2g IV c/12h • Piperacilina/tazobactam 4.5g IV c/8h • Ceftazidima/avibactam 2.5g IV c/8h. • Gentamicina 5mg/kg IV c/24h • Amikacina 15 mg/kg IV c/24h <p>Alternativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imipenem/cilastatina 0.5g IV c/8h • Meropenem 1g iv c/8h 	<p>7-10 días</p>

Diagnóstico	Tratamiento antimicrobiano empírico inicial	Duración del tratamiento
ITU Complicada ITU Nosocomial Pielonefritis Aguda Complicada	<ul style="list-style-type: none"> – En pacientes sin riesgo de infecciones por gérmenes multirresistentes: – Cefalosporina de tercera generación, por ejemplo, ceftriaxona 2g IV c/24h – Cefalosporina de 2º generación o amoxicilina, en combinación con aminoglucósidos. Por ejemplo, cefoxitina 2g IV c/8h + amikacina 20 mg/kg IV c/24h. – En pacientes con riesgo de infección por gérmenes multirresistentes: – Meropenem 1g IV c/8h o Ertapenem 1g IV c/8h Piperacilina/tazobactam 4g/0.5g IV c/ 6-8h 	3-5 días tras la defervescencia o el control / eliminación de factor de riesgo
Prostatitis Aguda/ Crónica Epididimitis Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Cotrimoxazol 160/800 mg cada 12h Quinolonas como alternativa, si el patrón de resistencias locales lo permite	7 días
Urosepsis	En casos graves, con sepsis grave o shock séptico, se puede recurrir a la combinación de: <ul style="list-style-type: none"> • Meropenem 1g IV c/8h (1º infusión en 30 minutos y las siguientes extendidas en 3 horas) o • Ertapenem 1g IV c/24h, junto a Amikacina 20mg/kg IV c/24h. En pacientes portadores de sonda vesical o patología valvular cardiaca, añadir también un fármaco que cubra enterococos, por ejemplo, Vancomicina 15-20 mg/kg IV c/ 8h.	3-5 días tras la defervescencia o el control / eliminación del factor de riesgo

Tabla 7. Diagnóstico, tratamiento antimicrobiano empírico inicial y duración del tratamiento. PNA=pielonefritis, ITU=infección del tracto urinario, IV=intravenoso. (Fuente [1]).

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMS) ha publicado una alerta sanitaria referentes al riesgo que puede tener la utilización de las quinolonas como posible causa de fascitis.

6.1. TRATAMIENTO DE URETRITIS/ PROSTATITIS/ EPIDIDIMITIS Y ORQUITIS.

El tratamiento de la uretritis gonorreica contempla como primera elección Cefixima, 400 mg por vía oral en una sola dosis o Ceftriaxona 1 g IM en una sola dosis. La gonorrea va a menudo acompañada de infección por clamidias, debe añadirse un tratamiento activo contra las clamidias. Es de primera elección Azitromicina, 1 g (= 4 cápsulas de 250 mg) por vía oral en una sola dosis o Doxiciclina, 100 mg 2 veces al día por vía oral durante 7 días. Se recomienda abstinencia sexual 7 días después de iniciar el tratamiento si han desaparecido los síntomas y se han tratado las parejas sexuales. Se han de investigar otras ETS, como sífilis y VIH [6].

La prostatitis bacteriana aguda puede ser una infección grave. Es necesario administrar por vía parenteral dosis altas de un antibiótico bactericida como un aminoglucósido y un derivado de la penicilina o una cefalosporina de tercera generación hasta que disminuya la fiebre y los parámetros de infección vuelvan a la normalidad. En los casos menos graves puede administrarse una fluoroquinolona por vía oral durante al menos 10 días [1].

En la prostatitis bacteriana crónica debe administrarse una fluoroquinolona o Trimetoprim por vía oral durante dos semanas a partir del diagnóstico inicial. Debe volver a evaluarse al paciente tras este plazo, y sólo se mantendrá el tratamiento antibiótico si los cultivos previos al tratamiento fueron positivos o si el paciente presenta respuesta al tratamiento. Se recomienda un período de tratamiento completo de 4-6 semanas. Los estudios urodinámicos han mostrado una mayor presión de cierre de la uretra en los pacientes con prostatitis crónica [1].

Con el tratamiento combinado con bloqueadores alfa y antibióticos se logra una tasa de

curación mayor que con los antibióticos solos. En el tratamiento de la prostatitis debe evitarse por lo general la cirugía, excepto para drenar abscesos prostáticos [1].

En epididimitis y orquitis, el tratamiento farmacológico de primera elección deben ser las fluoroquinolonas, preferiblemente las activas contra *C. trachomatis* (por ejemplo, ofloxacino, levofloxacino) debido a su espectro antibacteriano amplio y a su fácil difusión en los tejidos del aparato urogenital [1].

En los casos causados por *C. trachomatis* también puede continuarse el tratamiento con 200 mg/día de doxiciclina hasta un período de tratamiento total de al menos dos semanas. Los macrólidos son fármacos alternativos. En los casos de infección por *C. trachomatis* también debe tratarse a la pareja sexual [1, 8].

6.2. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO DE LAS ITUS RECIDIVANTES

El desarrollo de resistencias bacterianas es alarmante, el uso de antibióticos en los distintos países y comunidades de Europa es el espejo del incremento de cepas resistentes. Existe una clara asociación entre el uso de antibióticos y el nivel de resistencia a los mismos desarrollado de manera individual o comunitario [1, 23].

Los datos de sensibilidad publicados sobre uropatógenos pueden sobredimensionar los porcentajes de resistencias, ya que se realizan en base a infecciones en las que se solicita cultivo, correspondientes fundamentalmente a infecciones complicadas o resistentes al tratamiento [6].

La prevención de las ITUS Recidivantes incluye asesoramiento para evitar factores de riesgo, utilizar medidas no antimicrobianas y profilaxis antimicrobiana, por este orden. [1, 23] (Tabla 8, 9 y 10).

Medidas preventivas y cambios de hábito
– Abundante ingesta de agua
– Evacuar la vejiga
– Evitar estreñimiento
– Limpieza genital pre y post coital
– Priorizar la ducha
– Evitar ropa interior húmeda
– Utilizar Lactobacilos.

Tabla 8. Pautas preventivas y cambios de hábito para prevención de ITU recidivante en mujeres (Fuente [1]).

La falta de pautas de tratamiento y el gran problema de salud pública que supone la aparición de resistencias, ha contribuido al desarrollo de las vacunas frente a las ITU [20]. En nuestro medio, se ha mostrado muy eficaz y segura una vacuna individualizada bacteriana que contiene cuerpos enteros de bacterias seleccionadas inactivadas con una acción inmunomoduladora. Es una suspensión de cepas inactivadas, a una concentración de 10⁹bacts/mL que se administra por vía sublingual en spray, a una dosis de 2 pulsos spray/día, 10⁸bacts/pulso. Las cepas inactivadas que contiene corresponden a: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* y *Enterococcus faecalis* [20, 21].

Las pautas que aparecen en la tabla 9 tienen un efecto comprobado de prevención de la ITU recidivante en las mujeres [1].

Profilaxis no antibiótica	Paciente tipo
Estrógenos vaginales en óvulos	Mujer postmenopáusica
Profilaxis inmunoactivas (vacunas): – OM-89 vía oral. 1 capsula al día en ayunas durante 3 meses. – Individualizada, elaborada a partir del uropatógeno aislado. Sublingual 2 pulsaciones al día durante 3 meses. – Extracto de arándanos y D- manosa. – Instilaciones vestales de ácido hialurónico o de condroitín sulfato	A cualquier grupo de edad

Tabla 9 Alternativa no antibiótica para profilaxis de ITU recidivantes en mujeres (Fuente [8])

Fármaco	Dosis
Nitrofurantoina* macrocristalina	50 mg/día 100 mg/día
Fosfomicina trometamol	3g/ 10 días

Tabla 10. Alternativa fármacos para profilaxis de ITU recidivantes en mujeres. *La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMS) ha publicado una alerta sanitaria referente al riesgo que puede tener la nitrofurantoina como posible causa de fibrosis hepática (Fuente [8]).

6.3. TRATAMIENTO DE LA SEPSIS UROLÓGICA

La activación del código sepsis implica el inicio de medidas, con objetivo de concluir las en la primera hora. Incluye la obtención de los niveles de lactato, si este es mayor de 4 mmol/l, hipotensión (TA media menor de 65) o presencia de datos de disfunción de órgano aguda o hipoperfusión, implica iniciar medidas de resucitación hemodinámica y antibioterapia en menos de una hora. Se recomienda la obtención de dos sets de hemocultivos en condiciones de asepsia [22].

Resucitación inicial

Se debe de mantener saturación superior a 93% (gafas nasales, Ventimask, Oxigenoterapia de Alto Flujo, VMNI, VMI). Si existe hipoperfusión iniciar cristaloides 500-1000 ml en los primeros 30 minutos (30 ml/Kg en 3 horas, alcanzar una presión arterial media mayor a 65 mmHg, normalización de lactato) [22].

Antibioterapia

El tratamiento empírico inicial debe proporcionar una cobertura antimicrobiana amplia y, posteriormente, ajustarse en función de los resultados del cultivo. La dosis de los antibióticos es de capital importancia en los pacientes con sepsis y ajustado a su función renal. [10, 22]

Control del foco

El drenaje de cualquier obstrucción en las vías urinarias y la extracción de cuerpos extraños, como sondas urinarias o cálculos es necesario. En las ITU complicadas debidas a trastornos urológicos, el objetivo es tratar la anomalía urológica, aportar medidas sintomáticas y tratamiento antibiótico 7-21 días o más [1, 8].

El tratamiento debe basarse en un urocultivo para evitar inducir cepas resistentes. Se realizará otro urocultivo 5-9 días después del tratamiento [1, 8].

Resucitación hemodinámica

Si tras la administración inicial de 30 ml/kg de fluido no mejora, se debe de considerar la colocación de vía central y de sonda urinaria con control de diuresis [22].

La noradrenalina es el vasopresor de elección inicial (2-20 mcg/min - 0.04 mcg/ Kg/min, máximo 1 mcg/Kg/min- Diluir una ampolla de 10 mg en 50 ml de G 5%, e iniciar bomba de infusión a 1-2 ml/h. Ir subiendo 0,5-1 ml cada 5-10 minutos) [22].

Se recomienda tratamiento con corticoides en pacientes con tratamiento con corticoides prolongado (más de 14 días) o insuficiencia suprarrenal diagnosticada y en pacientes en los que no se han conseguido objetivos hemodinámicos en las primeras 6h. Se recomienda control de cifras de glucemia, profilaxis de enfermedad tromboembólica. No se recomienda transfundir plasma fresco congelado si no existe sangrado o está planificado procedimiento invasivo [22].

ANEXO ABREVIATURAS

BLEE: betalactamasas de espectro extendido
 CA-UTI: Infecciones del tracto urinario asociada a catéteres
 CGA: campo de gran aumento
 EAU: Asociación Europea de Urología
 EEUU: Estados Unidos
 ETS: enfermedad de transmisión sexual
 ExPEC: cepas de E. coli patógenos extraintestinales
 Ig: inmunoglobulina
 IRC: Insuficiencia renal crónica
 ITS: infecciones de transmisión sexual
 ITU: Infección del tracto urinario
 ORENUC: O-NO known factors; for R-Risk for Recurrent UTI; E-Extra urogenital risk factors; N-Nephropathy; U-Urological risk factors that can be resolved by therapy; C-catheter and the risk factors that cannot be resolved by therapy/ O-NO factores conocidos; para R-Riesgo para ITU recurrente; E-Factores de riesgo Extra urogenitales; N-nefropatía; Factores de riesgo Urológicos que pueden resolverse mediante terapia; C-Catéter y los factores de riesgo que no pueden resolverse con terapia.

PNA: pielonefritis aguda
 PROA: Programas de Optimización de Uso de Antibióticos
 qSOFA: quick SOFA
 SARM: *S. aureus* resistentes a meticilina
 SDPC: síndrome de dolor pélvico crónico
 SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
 SOFA: Sequential (Sepsis-Related) Organ Failure Assessment
 TA: tensión arterial
 UC: urocultivo
 UCI: unidad de cuidados intensivos
 UG: uretritis gonocócica
 UNG: uretritis no gonocócica
 VHS: Virus de herpes simple
 VIH: virus de inmunodeficiencia humana
 VMI: ventilación mecánica invasiva
 VMNI: ventilación mecánica no invasiva

BIBLIOGRAFÍA

- G. Bonkat (Chair), R.R. Bartoletti, F. Bruyère, T. Cai, S.E. Geerlings, B. Köves, S. Schubert, F. Wagenlehner. Guidelines Associates: T. Mezei, A. Pilatz, B. Pradere, R. Veeratterapillay. EAU Guidelines on Urological Infections. European Association of Urology 2018.
- Guidelines on Urological Infections. M Grabe, TE Bjerklund-Johansen; H Botto, M Çek, KG Naber, P Tenke, F Wagenlehner. European Association of Urology. 2012.
- Bjerklund Johansen T E, Botto H, Cek M, Grabe M et al. Critical review of current definitions of urinary tract infections and proposal of an ESU/ESIU classification system. *Internat J Antimicrob Agents* 2011;38S:64-70.
- Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2016 Feb;29(1):73-9. doi: 10.1097/QCO.0000000000000228. [PubMed]
- Medina M, Castillo-Pino E. An introduction to the epidemiology and burden of urinary tract infections. *Ther Adv Urol.* 2019 May 2;11:1756287219832172. doi: 10.1177/1756287219832172. eCollection 2019 Jan-Dec.
- J. Blanquer J, Sole'-Violán J, Carvajal J, Lucena F. Infecciones comunitarias que requieren ingreso en UCI. *Med Intensiva.* 2010;34(6):388;396
- Molero JM, Gómez M. Tratamiento antibiótico empírico de las principales infecciones comunitarias atendidas por el médico de familia. *AMF* 2017;13(7):383-393
- A Andreu, J Cacho, A Coira; JA Lepe. Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Edits: E Cencenado, R Cantón. SEIMC. ISBN-978-84-614-3491-6. Edición 2010.
- Hilt EE, McKinley K, Pearce MM, Rosenfeld AB, Zilliox MJ, Mueller ER, Brubaker L, Gai X, Wolfe AJ, Schreckenberger PC. Urine is not sterile: use of enhanced urine culture techniques to detect resident bacterial flora in the adult female bladder. *J Clin Microbiol.* 2014 Mar;52(3):871-6. doi: 10.1128/JCM.02876-13. Epub 2013 Dec 26. [PubMed]
- Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, Yucel G, Lara MF. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol Focus.* 2018 Jan;4(1):128-138. doi: 10.1016/j.euf.2016.11.001. Epub 2016 Nov 14. [PubMed]
- NIH Publication No. 12-2097 November 2011
- C. León Gil, L. García-Castrillo Riesgo, M. S. Moya Mir, A. Artigas Raventós, M. Borges Sa, F. J. Candel González, M. Chanovas Borrás, R. Ferrer Roca, A. Julián Jiménez, A. Loza Vázquez, M. Sánchez García. Documento de Consenso (SEMES-SEMICYUC) Recomendaciones del manejo diagnóstico-terapéutico inicial y multidisciplinario de la sepsis grave en los Servicios de Urgencias Hospitalarios. 29-5-2007.
- Nicolle L; AMMI Canadá Comité de Guías. La infección urinaria complicada en adultos *J Infect Dis Med Microbiol.* 2005; 16 (6): 349-360) y de (Neal Jr. Las infecciones complicadas del tracto urinario. *Urol Clin North Am.* 2008; 35 (1):13-22.
- Foster RT Sr. Uncomplicated urinary tract infections in women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008; 35:235-48.
- Johnson JR, Russo T1. Acute Pyelonephritis in Adults. *N Engl J Med.* 2018 Jan 4;378(1):48-59. PMID: 29298155 DOI: 10.1056/nejm-cp1702758
- Guella A, Khan A, Jarrah D. Acute Focal Bacterial Nephritis: Two Cases and Review of the Literature. *Can J Kidney Health Dis.* 2019 Oct 25;6:2054358119884310. doi: 10.1177/2054358119884310. eCollection 2019. [PubMed]
- Durwood E. Neal, Jr, MD. Infecciones del tracto urinario complicadas. *Urol Clin N Am* 35 (2008) 13-22.
- Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med.* 1993; 329:1328-1334.

19. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol.* 2018 May;38(4):448-453. doi: 10.1080/01443615.2017.1370579. Epub 2018 Feb 6.
20. Lorenzo-Gomez MF; Padilla-Fernandez B1; Garcia-Criado FJ; Miron-Canelo JA; Gil-Vicente A; Nieto-Huertos A; Silva-Abuin JM. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. *International Urogynecology Journal* (2012).
21. Lorenzo-Gomez MF, Nieto-Huertos A, Padilla-Fernandez B. Tesis doctoral Vacuna bacteriana individualizada frente a las infecciones urinarias de repetición versus tratamiento antibiótico. (2012).
22. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). Mervyn Singer, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, Manu Shankar-Hari, Djilali Annane, Michael Bauer et al. *JAMA* 2016;315(8):801-810.doi:10.0001/jama.2016.0287
23. Hooton, T.M., Prevention of recurrent urogenital tract infections in adult women, in EAU/International Consultation on Urological Infections. T, K.G. Naber, A.J. Schaeffer, C.F. Hynes & e. al., Editors. 2010, European Association of Urology: The Netherlands.
24. Neupane S, Pant ND, Khatiwada S, Chaudhary R, Banjara MR. Correlation between biofilm formation and resistance toward different commonly used antibiotics along with extended spectrum beta lactamase production in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from the patients suspected of urinary tract infections visiting Shree Birendra Hospital, Chhauni, Kathmandu, Nepal. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016;5:5.

CAPÍTULO 13

LITIASIS URINARIA

Dr. D. ALBERTO RIVERO CÁRDENES
Médico Adjunto del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Burgos

INTRODUCCIÓN

La litiasis urinaria o urolitiasis representa un lugar destacado en la práctica urológica al situarse como la tercera patología urológica más frecuente después de las infecciones urinarias y la patología prostática. Su estudio adquiere aún mayor importancia cuando alrededor del 70% de las urgencias urológicas están relacionadas procesos obstructivos en su mayoría causados por litiasis [1, 2].

Actualmente se trata de una enfermedad en aumento debido fundamentalmente a los cambios en los hábitos de vida sobre todo en países desarrollados. Su incidencia es también cada vez mayor gracias a un diagnóstico precoz en controles rutinarios y la mejoría en las técnicas de imagen [3, 4].

Normalmente, los cálculos urinarios cursan asintomáticos, aunque el debut clínico suele cursar en forma de cólico renal siendo una causa frecuente de asistencia en urgencias. La litiasis además de ser cada vez más prevalente se trata de una patología recurrente. Este factor y los derivados de las complicaciones obstructivas o infecciosas han supuesto históricamente un quebradero de cabeza para el urólogo [3, 4].

No obstante, la gran evolución en los métodos de diagnóstico de imagen y sobre todo los avances tecnológicos en el tratamiento quirúrgico han posibilitado que el panorama cambie considerablemente en los últimos años.

El desarrollo de la endourología y la miniaturización de la tecnología endoscópica, así como el perfeccionamiento de los métodos de fragmentación y pulverización de los cálculos ha promovido que se amplíe el abanico de indicaciones quirúrgicas. Hoy en día el objetivo primordial es llevar a cabo técnicas mínimamente invasivas sin apenas repercusión en la función renal.

En un futuro próximo, un diagnóstico precoz permitirá programar con antelación cirugías preventivas y disminuir la incidencia de sepsis urinarias o adelantarnos a la formación de grandes masas litiásicas.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La litiasis es una enfermedad en cuya etiopatogenia intervienen diversos factores. Hay diversos factores, algunos intrínsecos relacionados con las características propias del individuo y otros extrínsecos como la dieta y hábitos de vida. Estudios observacionales demuestran que hay antecedentes de cálculos en casi el 30% de los familiares de primer grado de pacientes con historial de litiasis y en un 20% de los casos no se llega a identificar algún factor causante [1].

La patología litiásica muestra en los últimos años un aumento significativo en la prevalencia sobre todo en países occidentales e industrializados [1, 2].

Hoy en día, en países como Estados Unidos, las personas tienen una tasa de prevalencia del

10-15%, frente al 6-10 % de la mayoría de los países europeos [3, 4].

Se estima que en España en los últimos 15 años la prevalencia ha aumentado un 10% [5]. Existe un aumento en la incidencia de litiasis urinaria durante la cuarta y sexta década de la vida, siendo infrecuente en las primeras décadas de vida. No obstante, a pesar de que la mayoría de los casos se ven en adultos, existe una tendencia a afectar cada vez más en edades más tempranas. En niños, la incidencia de litiasis urinaria es menor que en adultos y la etiología está fuertemente asociada a factores genéticos [6].

Una gran mayoría de los cambios epidemiológicos se asocian con cambios progresivos en la dieta y los estilos de vida actuales. Hoy en día existe una clara correlación entre factores como el sedentarismo, obesidad, o ciertas enfermedades como la diabetes y el riesgo de desarrollar urolitiasis [7, 8].

Se ha observado un aumento en la tasa de formación de litiasis urinaria en individuos en zonas de temperaturas extremas y mayor exposición a la deshidratación siendo numerosos los estudios que recomiendan una ingesta hídrica adecuada como una medida preventiva para la formación de litiasis renales [9-11].

En cuanto a la dieta, hay indicios de que un consumo de alimentos ricos en proteínas de origen animal, hidratos de carbono refinados y sodio puede ser favorecedor para la formación de cálculos principalmente de oxalato cálcico [12, 13].

En lo referente a la distribución por sexos, históricamente la litiasis urinaria se ha detectado más frecuentemente en varones, afectando a los hombres de dos a tres veces más que a las mujeres. Sin embargo, esta proporción también tiende a igualarse en los últimos años, motivada en mayor parte por los cambios en la dieta y estilo de vida [14, 15].

Hay poca evidencia de los estudios que comparan la prevalencia e incidencia litiasica en las diferentes etnias, pero parece que las cifras tanto de prevalencia e incidencia son más altas entre individuos de raza blanca, seguidos de hispánicos, afroamericanos y asiáticos [14, 15].

La evidencia en cuanto a la formación y composición de los cálculos aún está en estudio generando múltiples controversias. Principalmente el

análisis litiásico nos enfoca a una amplia variedad de composiciones dependientes de múltiples factores, la mayoría de los estudios modernos hablan de composiciones mixtas lo que hace aún más difícil su tratamiento. En este caso parece haber mayor incidencia entre el sexo femenino y los cálculos de origen infeccioso, mientras que en los hombres predominan los de oxalato y ácido úrico [16-18].

CLÍNICA

El espectro clínico es muy variable, el paciente puede cursar totalmente asintomático a pasar a cuadros muy dolorosos o de mayor gravedad que pueden acabar en hospitalización urgente. El cuadro clínico normalmente viene determinado por la localización, tamaño y capacidad obstructiva o infectiva del cálculo. En los casos asintomáticos normalmente se trata de cálculos infundibulares o crecimientos en forma de molde que derivan en litiasis coraliformes [19, 20].

a) CÓLICO NEFRÍTICO

Es la más frecuente de las presentaciones clínicas y representa el 5% de las urgencias hospitalarias. El dolor se debe a una obstrucción sobre el aparato urinario que conlleva un aumento de la presión intraluminal con la consiguiente irritación de las terminaciones nerviosas de la vía urinaria. Típicamente el dolor es brusco y suele ser de tipo cólico con picos de gran intensidad, se puede irradiar a la ingle y genitales ipsilaterales sin postura que lo alivie, el paciente se encuentra inquieto y a menudo agitado por activación psicomotriz y vegetativa (náuseas, sudoración y, en ocasiones, vómitos). Se puede acompañar de síndrome miccional con disuria o polaquiuria cuando la litiasis se encuentra en el tramo distal del uréter [21, 22].

En la mayoría de los casos el cólico se produce por una obstrucción total o parcial a nivel del uréter, pelvis renal o cálculos caliciales móviles. Una vez descartados otros diagnósticos lo primero centrarse en el tratamiento del dolor, los AINES son el fármaco de primera elección, complementando con antieméticos o ansiolíticos para calmar los síntomas colaterales [21, 22].

Se entiende por cólico nefrítico complicado aquel que presenta alguna de las siguientes premisas: fiebre alta $>38^{\circ}\text{C}$, persistencia del dolor más de 24 horas a pesar del tratamiento analgésico, alteraciones hemodinámicas y/o de la función renal o anuria [23, 24].

Es importante hacer un correcto seguimiento tras el cese de los síntomas, ya que el proceso obstructivo puede permanecer igualmente. Esto es lo que llamamos «Cólico silente» y si se perpetua en el tiempo puede acabar derivando en una atrofia renal parcial o total (Figura 1) [25].



Figura 1. Pieza de nefrectomía: riñón con atrofia renal severa por obstrucción prolongada (Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenas, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España).

b) HEMATURIA

Es bastante común, sobre todo en forma de microhematuria al realizar el sistemático de orina durante un cólico. Siempre obliga a hacer un diagnóstico diferencial con otros procesos, sobre todo tumorales. Cuando la hematuria es macroscópica suele ser autolimitada, en relación con esfuerzos o el movimiento, poco copiosa, sin coágulos, recidivante y de un tono variable [26].

c) INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (ITU)

Puede cursar desde una bacteriuria asintomática hasta la aparición de un cuadro séptico con el consecuente riesgo vital. En muchas ocasiones veces se diagnostican en el contexto de ITU de repetición, persistente pese a tratamiento antibiótico correcto [26].

Se producen en su mayoría en pacientes con cálculos infecciosos (Estruvita, fosfato cálcico)

favorecidos por la acción de bacterias productoras de ureasa que colonizan la litiasis. Estos se asocian a un rápido crecimiento gracias un PH

urinario muy alcalino, adoptando una forma de molde y llegando a ocupar la totalidad de las cavidades (litiasis coraliforme) (Figura 2) [26].

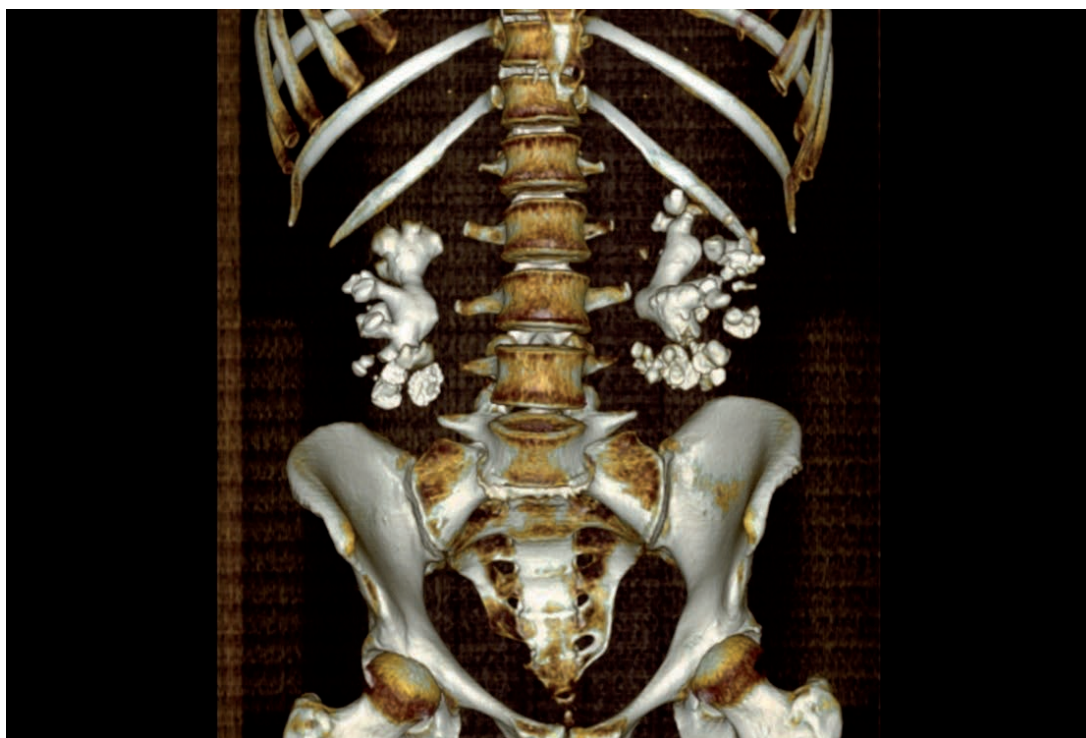


Figura 2. Litiasis coraliforme bilateral observada en TAC de abdomen (Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España).

La presencia de fiebre en un contexto de litiasis urinaria es un claro signo de alarma, bien por una posible obstrucción severa de la vía urinaria o por una posible septicemia. La pielonefritis aguda obstructiva es una urgencia vital y no resuelta a tiempo puede desembocar rápidamente en un shock séptico, comprometiendo seriamente la vida del paciente [26].

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO

ANAMNESIS

Es muy importante identificar los factores de riesgo (obesidad, sedentarismo, baja ingesta de líquidos), antecedentes familiares y fecha comienzo de los síntomas. Preguntaremos acerca de la toma de medicamentos (Triamtereno, Indinavir

y complementos vitamínicos (A, C y D) así como del tipo de dieta (grasas, proteínas animales, alta ingesta de sodio) [26].

Los pacientes con tendencia a la recidiva han de tener una consideración especial, por lo que es importante conocer si ha habido otros episodios o tratamientos quirúrgicos previos. Por último, hay que preguntar si presentan alguna malformación urinaria conocida (riñón en herradura, estenosis de la unión pieloureteral, divertículo calicial) o si el paciente es monorroreño [26].

Exploración física:

Es muy importante el diagnóstico diferencial de otras patologías abdominales. Durante los episodios de dolor lumbar en contexto de un cólico renal o síndrome febril, es muy importante una exploración abdominal cuidadosa, ayudándonos sobre todo de la puñopercusión renal [27].

Pruebas de laboratorio:

Aunque se explicará con más detalle en el apartado dedicado al estudio metabólico, para completar el diagnóstico son fundamentales las siguientes pruebas complementarias [27].

- Sistemático de orina y sedimento: valoración de PH urinario, presencia de hematuria o cristales en el sedimento.
- Bioquímica sanguínea: las guías clínicas recomiendan la solicitud de creatinina, urea, sodio, potasio, calcio y ácido úrico.
- Urocultivo: sobre todo en el contexto de fiebre, sospecha de proceso infeccioso o planificación de instrumentación o cirugía próxima.

Pruebas de imagen:

La evaluación mediante imágenes es fundamental para realizar un diagnóstico preciso y una adecuada elección de tratamiento. Para un correcto estudio necesitamos obtener información acerca de la ubicación del cálculo, tamaño, dureza, relación con otros órganos y repercusión funcional sobre la vía urinaria [28].

Radiografía (Rx) de abdomen:

Muy útil para los cálculos más radiopacos, pero a pesar de que estos son alrededor del 80%, sólo el 54% son detectados en una Rx convencional (Figura 3) [28].



Figura 3. Imagen radiopaca en silueta renal izquierda correspondiente a litiasis de oxalato cálcico. Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España.

De mayor a menor opacidad estarían los de fosfato cálcico, oxalato cálcico, estruvita y cistina. Los de ácido úrico se consideran radiolúcidos por lo que aquí la radiografía carecería de sensibilidad. Otros factores como la superposición de otras estructuras (óseas e intestino) dificultan la localización de la litiasis, así como otras

calcificaciones como los flebolitos, pueden artefactar un correcto diagnóstico [28].

Ecografía:

El uso de ultrasonidos para el diagnóstico de litiasis es un método no invasivo, rápido y sin exposición a radiaciones ionizantes (Figura 4). Nos

ofrece una buena valoración del parénquima renal, grado de hidronefrosis y de la permeabilidad de la vía urinaria mediante «eco- Doppler» (jet

ureteral) (Figura 5). Tiene un valor variable en la medición litiasica y menor para la detección de litiasis uretrales [29, 30].

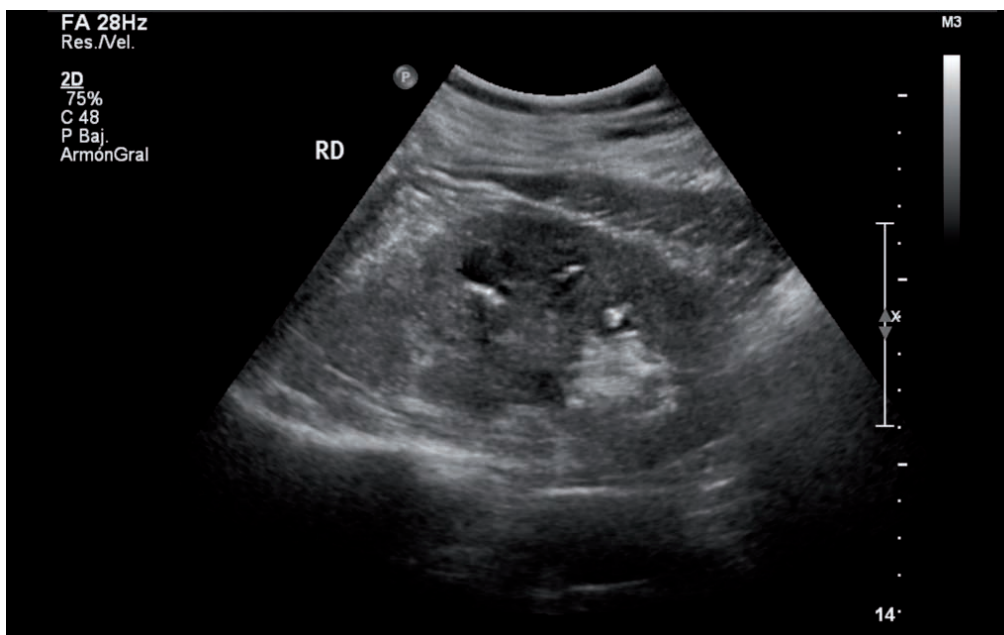


Figura 4. Cálculos renales caliciales observados en una ecografía (Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España).

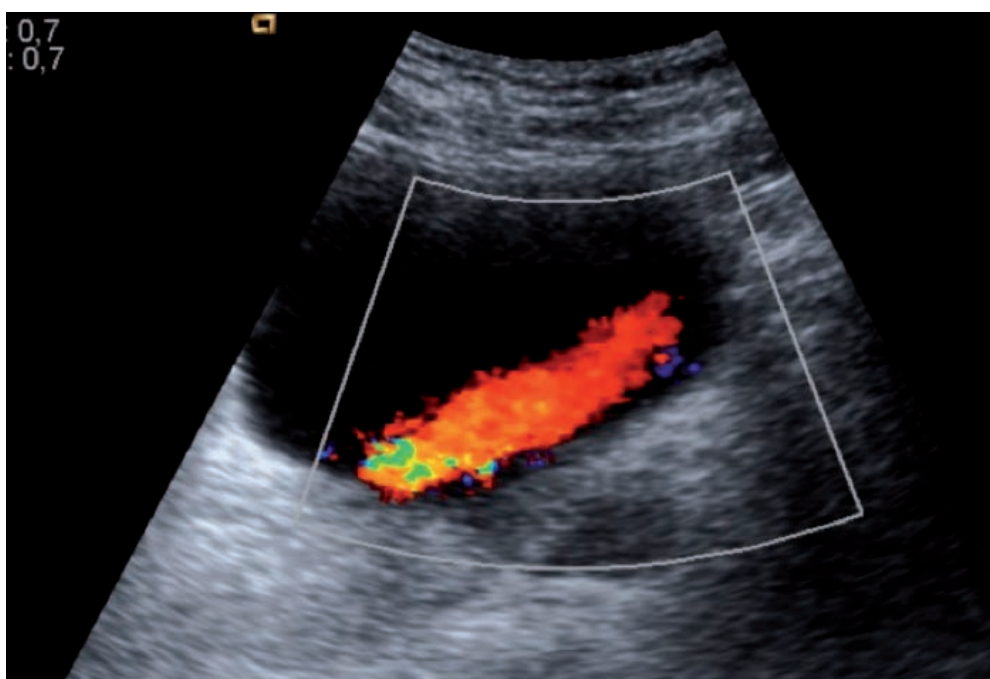


Figura 5. Eco Doppler observando salida de orina en vejiga a través del uréter (Jet ureteral) (Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España).

Urografía Intravenosa:

Aunque fue hasta hace poco una de las pruebas más utilizadas al representar un modelo de visión dinámica del árbol urinario durante la excreción de contraste, ha ido cayendo en desuso en detrimento del uro-TC [31].

Tomografía computarizada (TC) con o sin contraste:

Actualmente la prueba principal para el estudio litiásico y planificación previa a una cirugía. El TC de abdomen es la prueba que más

información nos aporta, sobre todo en cuanto al tamaño y la localización del cálculo. Si se aplica a la vez contraste intravenoso (Uro-TC) obtendremos una visión de la fase excretora consiguiendo un mejor diagnóstico diferencial, así como una correcta valoración de la anatomía y la permeabilidad de la vía urinaria. Este examen ha reemplazado a los exámenes antes mencionados, siendo capaz de detectar casi todos los tipos de litiasis (Excepto cálculos de Indinavir) incluyendo los radiolúcidos, con una especificidad y sensibilidad mayores al 95% (Figura 6) [32, 33].

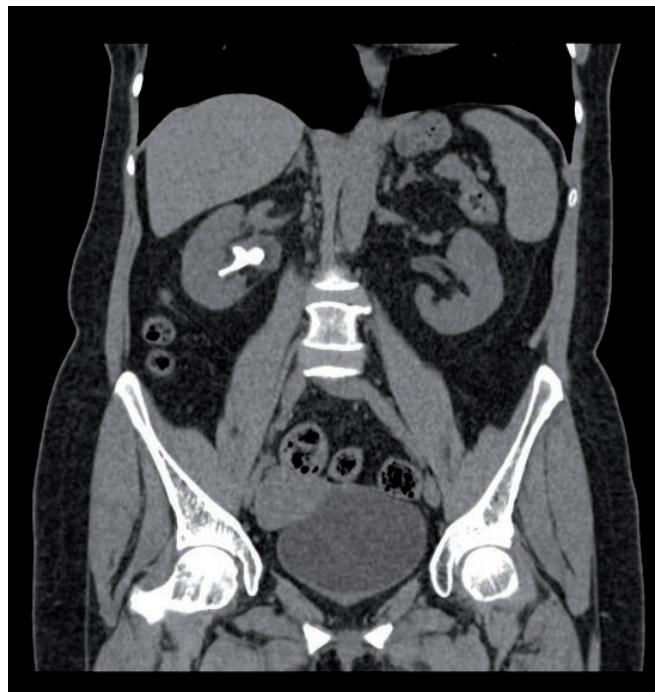


Figura 6. Litiasis coraliforme diagnosticada mediante TAC (Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenas, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España).

Litogénesis y tipos de cálculos urinarios:

Los cálculos renales se forman por la cristalización, en mayor parte, en los túbulos del sistema colector de materiales excretados por la orina de manera que al sobresaturarse ésta reacciona en forma de cristales. Hay varias teorías que han tratado de dar luz al origen de esta patología (Teoría de la precipitación-cristalización, nucleación matricial, anatómica, etc.) sin que ninguna haya sido del todo concluyente [34].

Sin embargo, es importante entender la importancia de los siguientes mecanismos

favorecedores relacionados íntimamente con la génesis litiásica [34]:

- Las modificaciones en el pH urinario: un pH ácido (<5,5) favorecería la formación de ciertos cálculos como los de ácido úrico. Sin embargo, un pH alcalino favorecería la génesis de otros tipos de cálculos por ejemplo fosfato calcio o fosfato amónico.
- Aumento de la concentración urinaria de ciertos componentes del cristal (Calcio, oxalato, fosfato, ácido úrico o cistina) o disminución del volumen de diuresis.

- Disminución o modificación en los inhibidores urinarios de la cristalización o de la agregación cristalina. Si estas sustancias escasean se favorece la precipitación y formación de cristales.
- Alteraciones anatómicas de la vía excretora urinaria. Pueden condicionar el estancamiento de orina y favorecer la formación de cálculos.

Una vez que se ha formado el cristal, éste se puede consolidar en el aparato urinario y desarrollarse mediante la agregación de nuevos cristales [35].

En función de su composición química los cálculos urinarios se dividen en 5 grandes grupos [36]:

- Cálculos, que a su vez pueden ser de oxalato cálcico monohidrato o dihidrato, fosfato cálcico y una combinación de fosfato y oxalato cálcico.
- Fosfato amónico magnésico.
- Ácido úrico-uratos.
- Cistina.
- Grupos de litiasis raras o infrecuentes.



Figura 7. Litiasis de fosfato cálcico tras extirpación quirúrgica. Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España.

Por general muchos de los cálculos analizados muestran una composición mixta, lo que hace aún más complicado su estudio para una correcta profilaxis. A eso hay que sumarle una tendencia considerable a la recidiva, un 40-50% de los pacientes presentarán recurrencias en los siguientes 5 años [36].

Por ello, en los pacientes con litiasis urinaria se busca identificar cuáles son de bajo y alto riesgo [37]:

- Litiasis en edades tempranas (Niños y adolescentes)
- Antecedentes familiares de litiasis.
- Litiasis de ácido úrico y urato.
- Litiasis infectivas.
- Pacientes monorrenos.
- Hiperparatiroidismo.
- Síndrome metabólico.
- Nefrocalcinosis.
- Pacientes con lesiones medulares o vejiga neurológica.
- Acidosis tubular renal
- Enfermedades gastrointestinales (Bypass yeyuno-ileal, resección intestinal, enfermedad de Crohn, malabsorción intestinal, hiperoxaluria entérica posterior a derivación urinaria, cirugía bariátrica)
- Otras enfermedades no renales poco frecuentes: Sarcoidosis, Cistinuria (Tipo A, B y AB) Hiperoxaluria primaria, Xantinuria, Síndrome de Lesch-Nyhan
- Ingesta de fármacos: Topiramato, Acetazolamida, Corticoides, Vitamina C en altas dosis.
- Estenosis de la vía urinaria. (Sobre todo el Síndrome de la Unión pieloureteral)
- Anomalías anatómicas: Divertículo calicilar, Riñón en herradura, Reflujo vésico ureteral.

Los diferentes tipos de cálculos presentan una serie de características propias que hay que tener en cuenta para un correcto estudio y tratamiento (Tabla 1).

	Oxalato cálcico monohidrato	Oxalato cálcico dihidrato	Fosfato cálcico (Apatita)	Ácido Úrico	Cistina	Fosfato amónico (Estruvita)
Frecuencia	60-80%		4%	15-20%	0.5%	14%
Radiopacidad	Sí	Sí	Sí	No	Variable	Variable
Etiopatogenia	Déficit inhibidores	Hipersat. urinaria o exceso de sales	Problemas en acidificar la orina	Hiperuricemia	Trast. Genético	Precipitación de sales
Factores Favorecedores	Hiper calciuria Idiopática Hiper oxaluria Hiperuricosuria Hiper magnesuria Bajo Volumen Urinario		Ph>6.5 Ac. Tubular renal Hiperparatiroidismo	Ph<6 Bajo Volumen Urinario Lisis tumoral Tiazidas	Ph <5.5	Ph >7.5 Bacterias ureasa+ ITU de rep.

Tabla 1. Tipos de cálculos y características. ITU=infección del tracto urinario, rep.=repetición. (Fuente: elaborado por Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España).

Como se observa en la anterior tabla, hay una gran relación con ciertas alteraciones metabólicas. Por orden de frecuencia tenemos: Hiper calciuria, hiperuricosuria, hiperoxaluria, cistinuria y oxaluria [38].

Por ello, es fundamental recurrir al estudio metabólico e identificar los posibles factores involucrados en pacientes de riesgo.

Estudio metabólico en el paciente con litiasis renal

En el primer episodio de litiasis el paciente debe realizarse, al menos un estudio bioquímico básico en orina sangre y si es posible, un estudio

de composición de la litiasis que nos ayuda a discriminar si estamos ante un paciente de alto o bajo riesgo. La ventaja de efectuar el estudio metabólico es poder diagnosticar enfermedades extrarrenales, detectar alteraciones metabólicas y prevenir las recurrencias aplicando programas de profilaxis, disminuyendo así la morbilidad de la patología litiásica [37].

a) Estudio bioquímico básico en primer episodio de urolitiasis.

ESTUDIO EN SANGRE

Especial atención a la bioquímica (Tabla 2)

Parámetro	Valor normal
Calcio	9-10,5 mg/dL
Ácido Úrico	<8 mg/dL
Urea	21-50 mg/dL
Creatinina	< 1,5 mg/dL
Potasio	3,5-5 mEq/L
Sodio	136-145 mEq/L
Parathormona	12-72 pg/mL

Tabla 2. Parámetros sanguíneos para bioquímica (Fuente: elaborado por Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España).

ESTUDIO EN ORINA

Tira reactiva o Sedimento urinario [27]:

- Cristaluria
- Densidad
- Nitritos
- pH Urinario
- Urocultivo

Hay autores que recomiendan la realización de un estudio completo ya en el primer episodio, pero actualmente las guías internacionales

recomiendan que éste debe efectuarse principalmente ante el primer episodio de litiasis renal en los pacientes recogidos en la Tabla 1 o en los que han presentado recidivas [27].

Es importante recalcar que el análisis de las litiasis adquiere más fiabilidad cuando se realiza mediante espectroscopia infrarroja antes que mediante métodos químicos [34, 39].

b) Estudio metabólico dirigido (Tabla 3)

Exámenes en sangre	Orina de 24 horas
Ácido Úrico	Uricosuria
Calcio iónico	Calciuria
Fósforo	Oxaluria
Magnesio	Magnesuria
PTH intacta	Citraturia
Niveles Vit D	Sodio
Electrolitos	Sulfatos
Creatinina	Creatinina
	Urocultivo
	Ph urinario

Tabla 3. Estudio metabólico dirigido (Fuente [27]).

La mayoría de los protocolos recomiendan al menos la recolección de 2 orinas de 24 horas en días consecutivos. La toma ha de ser preferiblemente 4-6 semanas después del cólico renouretal o cirugía litiásica [40].

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA LITIASIS URINARIA

Recomendaciones generales para los pacientes formadores de litiasis

1. Ingesta de líquidos: La ingesta de líquidos es un componente crítico en la prevención de la formación de litiasis renal, ya que tiene un efecto dilucional en la concentración de los cristales en la orina. La ingesta de líquidos debe ir encaminada a producir orinar al menos 2 litros de orina diarios y así disminuir la incidencia en hasta un 30% [41-43].

2. Ingesta de sodio y proteínas: Un consumo elevado de sodio incrementa la excreción urinaria

de calcio y disminuye la concentración de citrato en la orina, favoreciendo la cristalización de los cristales de oxalato de calcio. La ingesta de sodio debería ser reducida a 100mEq, lo que corresponde a no sobrepasar los 3 gramos de sal por día, así como restringir las proteínas de origen animal [44, 45].

3. Ingesta de oxalato: Una restricción de alimentos ricos en oxalato (presente en frutos secos, espinacas, acelgas, berenjenas, coliflor, chocolate o granos enteros) puede beneficiar a pacientes que forman cálculos de oxalato de calcio [46].

A diferencia de la creencia tradicional de la conveniencia de una dieta baja en calcio para pacientes que presentan litiasis renal, estudios recientes demuestran que una dieta alta en calcio estaría asociada con un menor riesgo de formación de cálculos, además de contribuir a preservar la densidad ósea [46].

En pacientes con litiasis renal que presentan una absorción intestinal normal de calcio, no se observa un aumento de la calciuria con dietas

altas en calcio, debido a la disminución compensatoria de calcitriol, que reduce la absorción intestinal de calcio. Por el contrario, la restricción de calcio aumenta la secreción de vitamina D, que incrementa la reabsorción de hueso y promueve la hipercalciuria [44, 45].

El citrato es un potente inhibidor de la cristalización del oxalato y fosfato cálcicos. Se encuentra principalmente en frutas y cítricos, y su excreción urinaria se ve aumentada al mantener una dieta adecuada en potasio (que además reduce la excreción urinaria de calcio) [44, 45].

El fitato, presente principalmente en productos ricos en fibras como cereales de grano entero, legumbres y verduras, también desempeñaría un papel protector en la formación de cálculos, ya que su unión al calcio urinario inhibe la formación de cristales de oxalato y fosfato de calcio. [44, 45].

Recomendaciones para situaciones específicas

a. Litiasis cálcica (oxalato y fosfato de calcio): En caso de hipercalciuria, se recomienda utilizar un diurético tiazídico. Las terapias con hidroclorotiazida (25-50mg/día), clortalidona (25-50mg/día) o indapamida (1.25 a 2.5mg/día) son las más comúnmente utilizadas. Estos fármacos causan una reducción en la calciuria (de hasta 50%) mediante un aumento de la reabsorción de calcio a nivel del túbulo proximal. Esto se traduce en una clara reducción del riesgo de litiasis. Además, al conseguir un balance positivo de calcio, se produce un aumento de la densidad ósea y una reducción del riesgo de fractura. Esta terapia suele acompañarse de suplementos de citrato potásico que actúa formando complejos con el calcio [47].

En el caso de hiperuricosuria, se recomienda el tratamiento con Alopurinol, aunque el mecanismo de acción no está del todo claro [37].

b. Hipocitraturia, el objetivo terapéutico es aumentar su excreción urinaria. Para ello se busca alcalinizar el plasma mediante citrato de potasio o bicarbonato de potasio y medidas dietéticas [48].

c. Hiperoxaluria, en caso de hiperoxaluria entérica se recomienda una dieta específica y el uso de carbonato de calcio que actúe como quelante con las comidas (2 a 4gr/día). Si bien un porcentaje bajo de calcio puede absorberse, el efecto en reducir la absorción de oxalato es mucho mayor.

También se ha utilizado la colestiramina por su efecto quelante de sales biliares y oxalato, pero los efectos adversos limitan su uso. Es importante hacer énfasis en la importancia de aumentar el volumen urinario, si no se lograra se puede recurrir a reducir la calciuria mediante una tiazida [49, 50].

a. Litiasis de ácido úrico: Son las que mejor responden al tratamiento médico. El manejo de la litiasis úrica se basa en favorecer el aumento del pH urinario sobre 6.5 para favorecer su conversión a urato, mucho más soluble. Para ello se recurre al uso de las sales de citrato o bicarbonato de potasio. En el caso de hiperuricosuria es recomendable reducir la ingesta de purinas, restringir proteínas y sodio, y administrar Alopurinol (100-300 mg/día) en casos severos. El tratamiento en litiasis úricas no solo previene la aparición de nuevos cálculos, sino que puede disolver los ya preexistentes [51, 52].

e. Litiasis de Fosfato Amónico-magnésico: Este tipo de litiasis, también conocida como de Estruvita, es la que comúnmente forma la litiasis coraliforme y suele estar asociada a procesos infecciosos. Probablemente es la que menos responde al tratamiento médico y quirúrgico. El tratamiento se basa en acidificar el Ph urinario, tratar mediante antibioterapia la bacteria si existe colonización litiásica y quirúrgicamente, eliminar el 100% del cálculo, dada su gran capacidad de regeneración a partir de fragmentos residuales [53].

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA LITIASIS URINARIA

El tratamiento es muy variable y dependerá sobre todo del tamaño y la situación del cálculo. A continuación, describimos las técnicas disponibles:

Litotricia extracorpórea por ondas de choque (LEOC), es uno de los tratamientos más usados desde su aparición en 1980. Consiste en la aplicación de ondas de choque mediante pulsos de alta energía y corta duración en el lugar donde se encuentra el cálculo. La onda de choque rompe el cálculo por acción directa y por la erosión causada por las burbujas de cavitación. Una vez fragmentada, los restos litiásicos han de ser expulsados espontáneamente [54, 55].

Nefrolitotomía percutánea (NLP) consiste en la realización de un pequeño acceso en el costado siguiendo unas referencias anatómicas que permitan ir directamente al riñón para fragmentar y extraer endoscópicamente la piedra. El avance tecnológico, con la miniaturización de los aparatos (Mini/MicroNLP), y la ayuda de la ecografía han permitido realizar punciones más precisas con incisiones casi inapreciables menores de 5 mm [54, 55].

Ureteroscopia: Mediante endoscopios de muy pequeño calibre que permiten explorar y tratar la vía urinaria con comodidad. Según el instrumental utilizado será semirrígida (URS) utilizada para abordar la mayoría de los cálculos ureterales o flexible (URF) (Figura 8) que permite ascender al riñón y a la totalidad de las cavidades renales [54, 55].

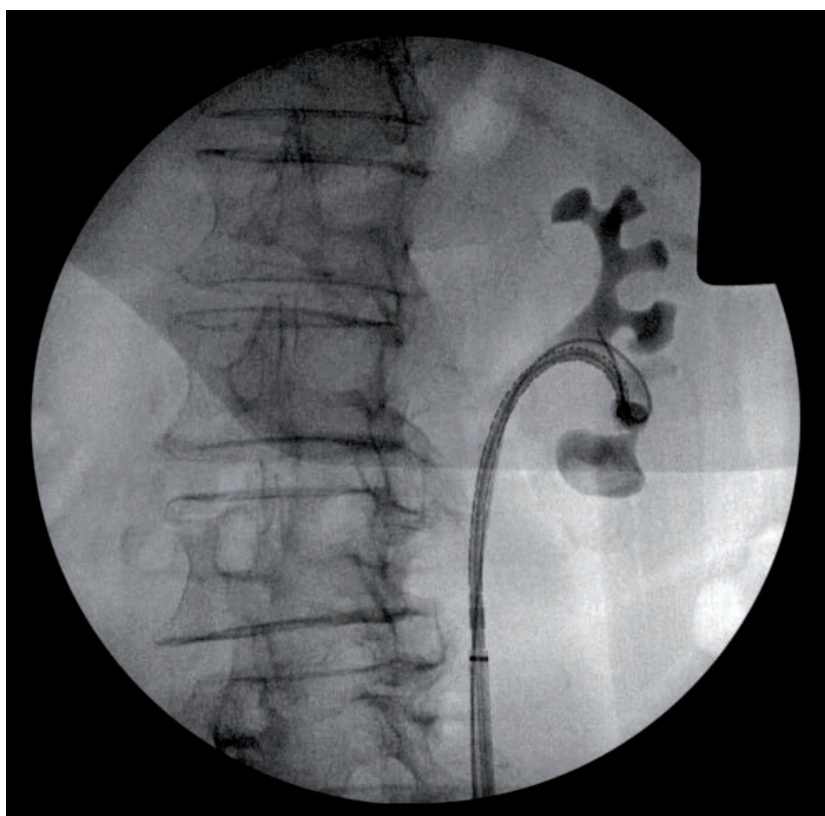


Figura 8. Imagen radiológica de una ureteroscopia flexible (Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España).

Cirugía abierta o laparoscópica. Reservada para casos límite, en malformaciones renales o por la imposibilidad de realizar un acceso endoscópico [54, 55].

LITIASIS RENAL

Indicaciones de tratamiento [56-58].
Litiasis obstructiva o infectiva.
Litiasis sintomática.
Crecimiento progresivo.

Cálculos mayores de 15 mm o cálculos múltiples en su conjunto alcancen ese tamaño.

Preferencia el paciente por un tratamiento activo.

Elección del tratamiento

En casos de un tamaño superior a 2 cm. se suele optar por NLP (Figuras 9 y 10). Dependiendo de la experiencia cirujano también se puede recurrir a LEOC o URF (Figuras 11 y 12), y si fuese necesario tratarla en varios tiempos [56, 58].

Por debajo de ese tamaño las tres opciones (LEOC, URF y NLP) son similares, aunque en

el caso de NLP se ha de intentar minimizar el calibre del acceso (MiniNLP) [59][60][61][62].

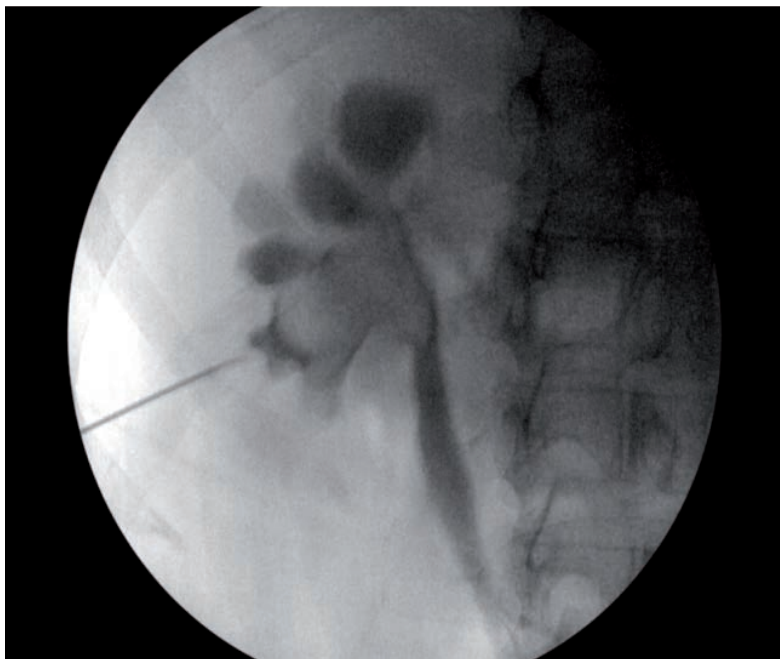


Figura 9. Visión radiológica de una punción renal para acceso percutáneo. La introducción de contraste permite observar la litiasis radiotransparente (Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España).

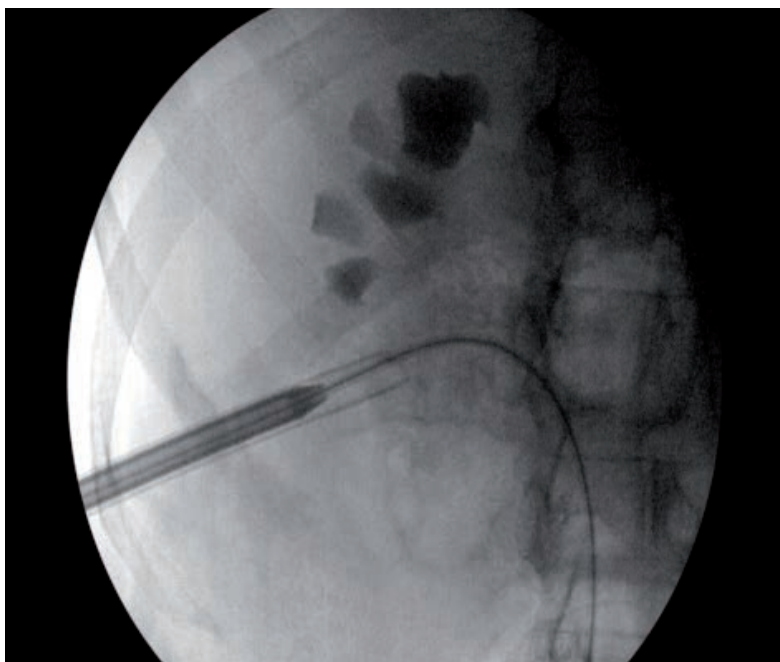


Figura 10. Nefrolitotomía percutánea de la litiasis renal (Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España).



Figura 11. Visión endoscópica de la litiasis durante la fragmentación con láser (Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España).

LITIASIS URETERAL

Indicaciones de tratamiento [63, 64]:
Litiasis con baja probabilidad de expulsión.
Dolor mal controlado con analgesia.
Obstrucción persistente a pesar de tratamiento expulsivo.
Insuficiencia renal o síndrome febril.

Elección del tratamiento

Se suele recurrir a la URS o la LEOC según los medios disponibles y la experiencia del cirujano. En algunos casos de obstrucción de uréter proximal se realiza un acceso percutáneo anterógrado a través del riñón [63, 64]

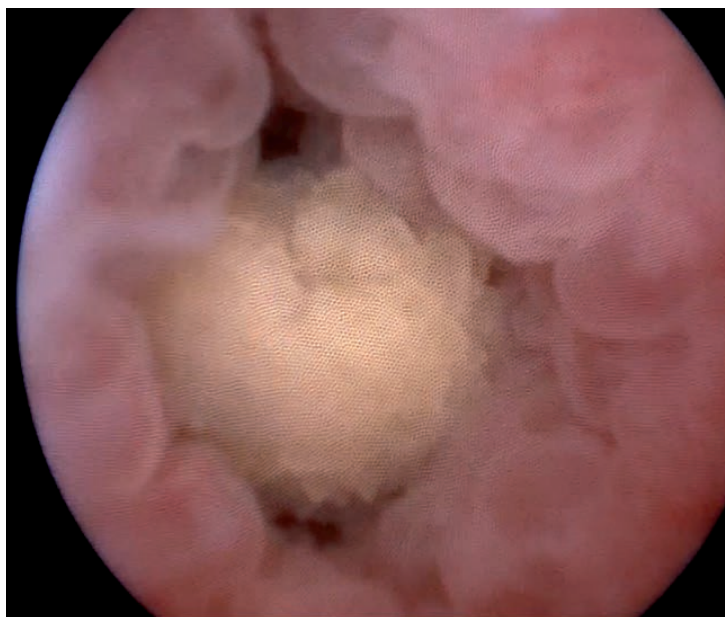


Figura 12. Visión endoscópica de litiasis ureteral Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenes, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos. Burgos 09006 España.

LITIASIS VESICAL

Indicaciones de tratamiento:

Actualmente el tratamiento de la litiasis vesical debe contemplar no sólo la exéresis del cálculo, sino también la corrección de los factores causantes por ejemplo la obstrucción secundaria al crecimiento prostático. Aunque alguna vez se opta por la observación, la tendencia es quirúrgica. Sobre todo, en casos de hematuria, dolor o ITU de repetición [65, 66].

Elección del tratamiento

En función del tamaño y si hay patología concomitante a tratar, el desarrollo del láser ha permitido tratar grandes masas litiásicas evitando

recurrir tanto a la cirugía abierta. Aunque cada vez más en desuso por su capacidad traumática, también sigue vigente el uso de pinzas litotriptoras endoscópicas [65, 66].

NEFROSTOMÍA Y «CATÉTER DOBLE J»

Ambos se utilizan para preservar la permeabilidad de la vía urinaria, sobre todo en casos urgentes donde hay riesgo de sepsis y no conviene realizar maniobras agresivas o de mayor tiempo quirúrgico. Suelen ser catéteres temporales hasta una posterior cirugía, excepto en casos de obstrucciones irresolubles que se usan como terapia definitiva con recambios periódicos (Figura 13) [67].

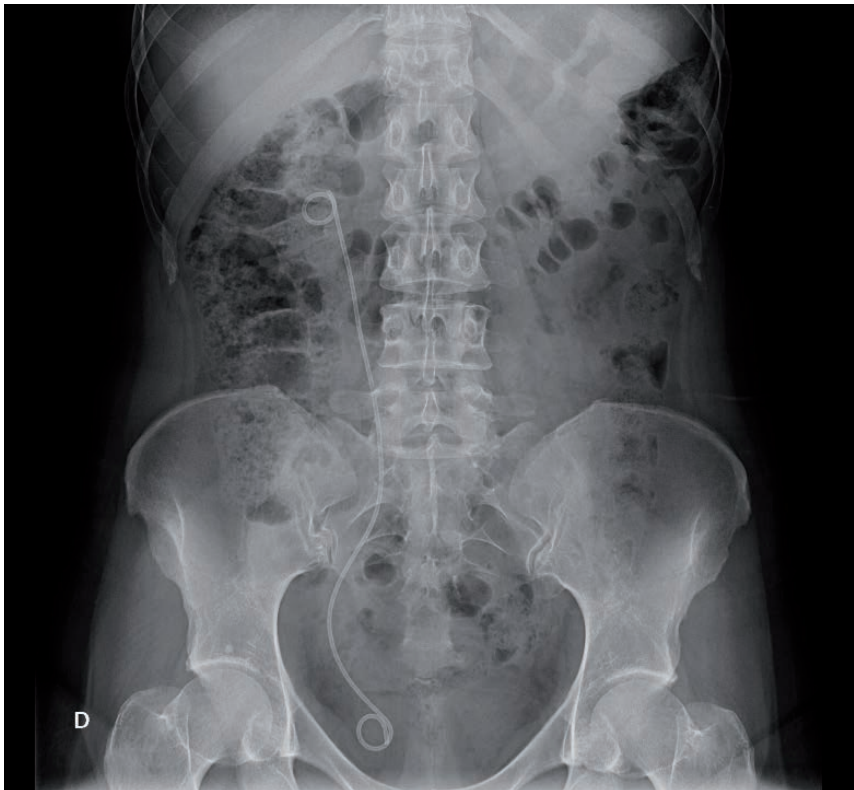


Figura 13. Catéter doble J colocado en vía urinaria derecha. Fuente: Archivo Dr. D. Alberto Rivero Cárdenas, Adjunto Servicio Urología del Hospital Universitario de Burgos, Burgos 09006 España.

ANEXO ABREVIATURAS

AINES: antiinflamatorios no esteroideos
ITU: infección del tracto urinario
LEOC: litotricia extracorpórea por ondas de choque

NLP: Nefrolitotomía percutánea
TC: Tomografía computarizada
URF: ureteroscopia flexible
Uro-TC: Urografía por Tomografía Computada
URS: ureteroscopia semirrígida

BIBLIOGRAFÍA

1. Romero, V., H. Akpınar, and D.G. Assimos, *Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors*. Rev Urol, 2010. **12**(2-3): p. e86-96.
2. Yasui, T., et al., *Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005*. Urology, 2008. **71**(2): p. 209-13.
3. Pearle, M.S., E.A. Calhoun, and G.C. Curhan, *Urologic diseases in America project: urolithiasis*. J Urol, 2005. **173**(3): p. 848-57.
4. Sierakowski, R., et al., *The frequency of urolithiasis in hospital discharge diagnoses in the United States*. Invest Urol, 1978. **15**(6): p. 438-41.
5. Arias Vega, M.R., et al., *[Prevalence of urolithiasis in the 40 to 65 year old Spanish population: The Pre-LiRenE study]*. Med Clin (Barc), 2016. **146**(12): p. 525-31.
6. Stechman, M.J., N.Y. Loh, and R.V. Thakker, *Genetic causes of hypercalciuric nephrolithiasis*. Pediatr Nephrol, 2009. **24**(12): p. 2321-32.
7. Taylor, E.N., M.J. Stampfer, and G.C. Curhan, *Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones*. Jama, 2005. **293**(4): p. 455-62.
8. Assimos, D.G., *Diabetes mellitus and kidney stone formation*. Rev Urol, 2006. **8**(1): p. 44.
9. Blacklock, N.J., *The pattern of urolithiasis in the Royal Navy*. J R Nav Med Serv, 1965. **51**(2): p. 99-111.
10. Curhan, G.C., et al., *A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones*. N Engl J Med, 1993. **328**(12): p. 833-8.
11. Curhan, G.C., *Dietary calcium, dietary protein, and kidney stone formation*. Miner Electrolyte Metab, 1997. **23**(3-6): p. 261-4.
12. Shu, X., et al., *Plant and Animal Protein Intake and Risk of Incident Kidney Stones: Results from the Shanghai Men's and Women's Health Studies*. J Urol, 2019. **202**(6): p. 1217-1223.
13. Van Elswyk, M.E., C.A. Weatherford, and S.H. McNeill, *A Systematic Review of Renal Health in Healthy Individuals Associated with Protein Intake above the US Recommended Daily Allowance in Randomized Controlled Trials and Observational Studies*. Adv Nutr, 2018. **9**(4): p. 404-418.
14. Liu, Y., et al., *Epidemiology of urolithiasis in Asia*. Asian J Urol, 2018. **5**(4): p. 205-214.
15. Raheem, O.A., et al., *Burden of Urolithiasis: Trends in Prevalence, Treatments, and Costs*. Eur Urol Focus, 2017. **3**(1): p. 18-26.
16. Rodgers, A.L., *Physicochemical mechanisms of stone formation*. Urolithiasis, 2017. **45**(1): p. 27-32.
17. Coe, F.L., et al., *Three pathways for human kidney stone formation*. Urol Res, 2010. **38**(3): p. 147-60.
18. Meissner, A., C. Mamoulakis, and N. Laube, *[Urinary tract infections and Urolithiasis]*. Urologe A, 2010. **49**(5): p. 623-8.
19. Li, X., et al., *Outcomes of long-term follow-up of asymptomatic renal stones and prediction of stone-related events*. BJU Int, 2019. **123**(3): p. 485-492.
20. Sola-Galarza, C., D. Martínez-Ballesterosa, and J. Vázquez-Alba, *Litiasis urinaria.*, in *Medicine*. 2011. p. 5601-5611.
21. Guitierrez-Pérez, M. and J. Amón-Sesmero, *Manejo de la patología urológica en atención primaria*. Salamanca: Service Point, 2014.
22. Phillips, E., et al., *Emergency room management of ureteral calculi: current practices*. J Endourol, 2009. **23**(6): p. 1021-4.
23. Wagenlehner, F.M.E., et al., *Urosepsis: Overview of the Diagnostic and Treatment Challenges*. Microbiol Spectr, 2015. **3**(5).
24. Wagenlehner, F.M., J. Alidjanov, and A. Pilatz, *[Urosepsis. Update on diagnosis and treatment]*. Urologe A, 2016. **55**(4): p. 454-9.
25. Wimpfssinger, F., et al., *The silence of the stones: asymptomatic ureteral calculi*. J Urol, 2007. **178**(4 Pt 1): p. 1341-4; discussion 1344.
26. Ettinger, B., N.O. Oldroyd, and F. Sörgel, *Triamterene nephrolithiasis*. Jama, 1980. **244**(21): p. 2443-5.
27. Türk, C., et al., *EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis*. Eur Urol, 2016. **69**(3): p. 468-74.
28. Levine, J.A., et al., *Ureteral calculi in patients with flank pain: correlation of plain radiography with unenhanced helical CT*. Radiology, 1997. **204**(1): p. 27-31.
29. Ray, A.A., et al., *Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi*. Urology, 2010. **76**(2): p. 295-300.
30. Heidenreich, A., F. Desgrandschamps, and F. Terrier, *Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities*. Eur Urol, 2002. **41**(4): p. 351-62.
31. Thomson, J.M., et al., *Computed tomography versus intravenous urography in diagnosis of acute flank pain from urolithiasis: a randomized study comparing imaging costs and radiation dose*. Australas Radiol, 2001. **45**(3): p. 291-7.
32. Van Der Molen, A.J., et al., *CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice*. Eur Radiol, 2008. **18**(1): p. 4-17.
33. Niemann, T., T. Kollmann, and G. Bongartz, *Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis*. AJR Am J Roentgenol, 2008. **191**(2): p. 396-401.

34. Grases, F., A. Conte, and A. Costa-Bauzá, *Análisis y estudio de los cálculos renales*. Urol Integr Invest, 1997. **2**: p. 477-487.
35. Verkoelen, C.F. and A. Verhulst, *Proposed mechanisms in renal tubular crystal retention*. Kidney Int, 2007. **72**(1): p. 13-8.
36. Leusmann, D.B., *A classification of urinary calculi with respect to their composition and micromorphology*. Scand J Urol Nephrol, 1991. **25**(2): p. 141-50.
37. Skolarikos, A., et al., *Metabolic evaluation and recurrence prevention for urinary stone patients: EAU guidelines*. Eur Urol, 2015. **67**(4): p. 750-63.
38. Pak, C.Y., et al., *Predictive value of kidney stone composition in the detection of metabolic abnormalities*. Am J Med, 2003. **115**(1): p. 26-32.
39. Mehra, A., et al., *Evaluation of urinary calculi by infrared spectroscopy*. Urol J, 2004. **1**(3): p. 191-4.
40. Parks, J.H., et al., *A single 24-hour urine collection is inadequate for the medical evaluation of nephrolithiasis*. J Urol, 2002. **167**(4): p. 1607-12.
41. Borghi, L., et al., *Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study*. J Urol, 1996. **155**(3): p. 839-43.
42. Taylor, E.N. and G.C. Curhan, *Diet and fluid prescription in stone disease*. Kidney Int, 2006. **70**(5): p. 835-9.
43. Gerstenbluth, R.E. and M.I. Resnick, *Medical management of calcium oxalate urolithiasis*. Med Clin North Am, 2004. **88**(2): p. 431-42.
44. Pak, C.Y., *Medical management of urinary stone disease*. Nephron Clin Pract, 2004. **98**(2): p. c49-53.
45. Taylor, E.N., T.T. Fung, and G.C. Curhan, *DASH-style diet associates with reduced risk for kidney stones*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(10): p. 2253-9.
46. Kaufman, D.W., et al., *Oxalobacter formigenes may reduce the risk of calcium oxalate kidney stones*. J Am Soc Nephrol, 2008. **19**(6): p. 1197-203.
47. Siener, R., et al., *The efficacy of dietary intervention on urinary risk factors for stone formation in recurrent calcium oxalate stone patients*. J Urol, 2005. **173**(5): p. 1601-5.
48. Escribano, J., et al., *Pharmacological interventions for preventing complications in idiopathic hypercalciuria*. Cochrane Database Syst Rev, 2009. **2009**(1): p. Cd004754.
49. Buño Soto, A., et al., *[Hyperoxaluria and renal calculi]*. Arch Esp Urol, 1996. **49**(7): p. 707-26.
50. Susaeta, R., et al., *DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF RENAL STONES IN ADULTS AND CHILDREN*. Rev med. Clin Condes, 2018. **29**(2): p. 197-12.
51. Caudarella, R. and F. Vescini, *Urinary citrate and renal stone disease: the preventive role of alkali citrate treatment*. Arch Ital Urol Androl, 2009. **81**(3): p. 182-7.
52. Pak, C.Y., K. Sakhaee, and C. Fuller, *Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate*. Kidney Int, 1986. **30**(3): p. 422-8.
53. Zanetti, G., et al., *Infections and urolithiasis: current clinical evidence in prophylaxis and antibiotic therapy*. Arch Ital Urol Androl, 2008. **80**(1): p. 5-12.
54. Rebeck, D.A., et al., *The natural history of renal stone fragments following ureteroscopy*. Urology, 2011. **77**(3): p. 564-8.
55. Knoll, T. and P. Alken, *[Looking back on 50 years of stone treatment]*. Aktuelle Urol, 2019. **50**(2): p. 157-165.
56. Karakoyunlu, N., et al., *A comparison of standard PCNL and staged retrograde FURS in pelvis stones over 2 cm in diameter: a prospective randomized study*. Urolithiasis, 2015. **43**(3): p. 283-7.
57. Geraghty, R., et al., *Evidence for Ureterorenoscopy and Laser Fragmentation (URSL) for Large Renal Stones in the Modern Era*. Curr Urol Rep, 2015. **16**(8): p. 54.
58. Riley, J.M., L. Stearman, and S. Troxel, *Retrograde ureteroscopy for renal stones larger than 2.5 cm*. J Endourol, 2009. **23**(9): p. 1395-8.
59. Desai, M., et al., *Treatment selection for urolithiasis: percutaneous nephrolithotomy, ureteroscopy, shock wave lithotripsy, and active monitoring*. World J Urol, 2017. **35**(9): p. 1395-1399.
60. Lahme, S., et al., *[Minimally invasive PCNL (mini-perc). Alternative treatment modality or replacement of conventional PCNL?]*. Urologe A, 2008. **47**(5): p. 563-8.
61. Pearle, M.S., et al., *Prospective, randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureteroscopy for lower pole caliceal calculi 1 cm or less*. J Urol, 2005. **173**(6): p. 2005-9.
62. Zheng, C., et al., *Retrograde intrarenal surgery versus percutaneous nephrolithotomy for treatment of renal stones >2 cm: a meta-analysis*. Urol Int, 2014. **93**(4): p. 417-24.
63. Preminger, G.M., et al., *2007 Guideline for the management of ureteral calculi*. Eur Urol, 2007. **52**(6): p. 1610-31.
64. Perez Castro, E., et al., *Differences in ureteroscopic stone treatment and outcomes for distal, mid-, proximal, or multiple ureteral locations: the Clinical Research Office of the Endourological Society ureteroscopy global study*. Eur Urol, 2014. **66**(1): p. 102-9.
65. Asci, R., et al., *The management of vesical calculi with combined optical mechanical cystolithotripsy*

- and transurethral prostatectomy: is it safe and effective?* BJU Int, 1999. **84**(1): p. 32-6.
66. Bergman, B. and E. Nygaardh, *Follow-up of patients treated for urinary bladder calculi.* Int Urol Nephrol, 1990. **22**(4): p. 331-6.
67. Lynch, M.F., K.M. Anson, and U. Patel, *Current opinion amongst radiologists and urologists in the UK on percutaneous nephrostomy and ureteric stent insertion for acute renal unobstruction: Results of a postal survey.* BJU Int, 2006. **98**(6): p. 1143-4.

CAPÍTULO 14

ANDROLOGÍA. DISFUNCIÓN ERÉCTIL, EYACULACIÓN PRECOZ, ALTERACIONES DE LA LIBIDO, INFERTILIDAD MASCULINA

Dra. D^a. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ
Médico Adjunto Especialista en Urología
del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Profesora Contratado Doctor de Urología del Departamento de Cirugía
de la Universidad de Salamanca.

1. INTRODUCCIÓN

La Andrología surge, como disciplina científica y clínica, por el interés en la infertilidad masculina en la década de 1950. Su contenido abarca el estudio y tratamiento del aparato genital masculino y de todas sus disfunciones, valorando siempre los aspectos orgánicos, psicoemocionales y sociales [1].

En este tema abordaremos las patologías andrológicas más frecuentes, y que tienen implicaciones tanto en el ámbito de la salud como en el social.

2. LA ERECCIÓN

2.1. DEFINICIÓN

Proceso fisiológico complejo que implica la integración de eventos neuronales y vasculares junto con un medio endocrino adecuado. Implica dilatación arterial, relajación trabecular del músculo liso y activación del mecanismo venoclusivo corporal [2].

2.2. DISFUNCIÓN ERÉCTIL

Incapacidad persistente y/o recurrente para conseguir y mantener la rigidez suficiente del pene que permita un rendimiento sexual satisfactorio, prolongada al menos durante 3 meses (este criterio temporal no se aplica a aquellos casos secundarios a traumatismos o cirugía, o en los que existe un gran malestar del paciente) [2, 3].

La disfunción eréctil (DE) puede afectar la salud psicosocial y tiene un impacto significativo en el QoL de los pacientes y sus parejas. Actualmente se considera a la DE un indicador de salud, una señal de alarma que puede predecir la presencia de enfermedades cardiovasculares muy serias [2-5].

Los pacientes con DE tienen un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, infarto agudo de miocardio, trastornos cerebrovasculares y mortalidad. DE puede ser una manifestación temprana de enfermedad coronaria y enfermedad vascular periférica. No es solo un problema de calidad de vida, sino también una posible señal de advertencia de ECV por lo que se debe evaluar la esfera cardiocirculatoria en pacientes con DE [2, 4, 5].

Epidemiología

Su prevalencia para todos los grupos de edad varía de 12,9% en el sur de Europa a 20,6% en países angloparlantes, aunque la misma puede llegar hasta 80% conforme aumenta la edad de los grupos de estudio [6, 7] si bien en estudios con hombres que buscaron ayuda médica por inicio de DE 1 de cada 4 pacientes era menor de 40 años [2]. Se predice que esta entidad afectará a 322 millones de personas mundialmente para el año 2025 [8].

En cuanto a la severidad es más común los casos de DE leve (22%), seguido por 10% de los leve-moderado, 6% en moderado y 4% de DE severa [2].

En España la DE es una enfermedad muy prevalente. Según datos del estudio EDEM (Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina), se estima que la prevalencia de disfunción eréctil es del 12,1% cuando se le pregunta de forma abierta al paciente y del 19% cuando se utiliza un instrumento objetivo (cuestionarios) para su diagnóstico [9].

Tipos de disfunción eréctil según etiología

La causa de la disfunción eréctil puede ser:

Orgánica: debido a alteraciones vasculares, neurogénicas, hormonales, anatómicas, secundarias a factores de riesgo [2].

Psicógena: Por bloqueo central del mecanismo eréctil sin lesiones físicas [10].

Mixta: Combinación de factores orgánicos y psíquicos. Enfermedad sistémicas crónicas: DM, HTA, Síndrome metabólico, insuficiencia renal, trastornos hepáticos, hiperhomocisteinemia, hiperuricemia, psoriasis, artritis gotosa, espondilitis anquilosante, hígado graso no alcohólico, periodontitis crónica, glaucoma de ángulo abierto, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de fatiga crónica, rinitis alérgica, apnea obstructiva del sueño, depresión y causas iatrogénicas como ejemplo durante la biopsia de próstata [2].

A su vez, la DE se puede clasificar en:

Primaria (Anatómica)

Por mal desarrollo de los cuerpos cavernosos o de su aporte sanguíneo y nervioso o por daño vascular o neurológico durante la vida fetal o en la infancia: micropene, anomalías estructurales y vasculares. Hipospadias, epispadias,

condicionamiento genético, fimosis, enfermedad de Peyronie, cáncer de pene [2].

Secundaria

Causa vascular. Es la causa más frecuente de DE (60-80%) puede deberse a [2]:

- Insuficiencia arterial.
- Incremento de la vasoconstricción.
- Reducción de la vasodilatación o por fracaso del mecanismo córporo-veno-oclusivo.

Factores de riesgo relacionados con la DE de causa vascular

– Arterioesclerosis. Las placas ateromatosas obstruyen las arterias peneanas, extendiéndose a las arterias cavernosas y limitándose el flujo sanguíneo. Esto produce un estado hipoxémico que se asocia con alteraciones de la vía óxido nítrico-GMPc a nivel endotelial y nervioso, ocasionando cambios estructurales [2, 10].

– Hipercolesterolemia: La elevación del colesterol en sangre, así como de los triglicéridos se relaciona con una alta incidencia de problemas de erección [2].

– Sobrepeso [2].

– HTA: Los estudios epidemiológicos evidencian que la HTA es un factor de riesgo importante de DE y de mayor severidad de la DE [2].

– Tabaco: Relacionado con las enfermedades cardiovasculares que se asocian a un mayor riesgo de DE. Además, se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente de las enfermedades crónicas asociadas con su consumo [2, 10].

– Diabetes. La prevalencia de diabetes mellitus en España es del 5 al 6%, siendo un factor de riesgo reconocido de DE. La proporción de pacientes diabéticos afectados de DE es muy elevada y afecta tanto a los de tipo 1 como a los de tipo 2. Factores que aumentan la probabilidad de sufrir DE: Mal control de la glucemia, larga duración de la enfermedad, edad avanzada, hábito fumador y enfermedad cardiovascular u otras complicaciones [2, 10].

– Enfermedad de Peyronie [2, 10].

– Fracturas pélvicas, traumatismos perineales y/o fractura de cuerpos cavernosos [2].

– Trasplante renal heterotópico, síndrome de Leriche, bypass aortoiliaco o aortofemoral, son situaciones en las que la asociación con DE se atribuye a una reducción del flujo arterial [2].

- Secuelas de la radioterapia y del priapismo [2].

- Secuelas de la prostatectomía radical (PR). La PR en cualquiera de sus variantes (abierta, laparoscópica o robótica) es una intervención que puede producir secuelas específicas que influyen en la calidad de vida, como es la DE. Cada vez es más importante este aspecto, pues cada vez se diagnostica el cáncer de próstata más precozmente y en pacientes más jóvenes. En torno al 25-75% de los pacientes presentan DE después de una PR [2].

Causa neurológica. Supone el 10-20% de la DE.

- Central: Accidentes cerebrovasculares, síndrome de apnea del sueño, tumor cerebral, enfermedades de Alzheimer y Parkinson, o efectos e interacciones de fármacos que afecten al sistema nervioso central [2].

- Medular: La gravedad de la disfunción viene determinada por el grado del daño y por el nivel en que se ha producido. Traumatismos, compresión (hernia discal), enfermedad desmielinizante (esclerosis múltiple, ELA), tumor medular, infarto medular, tabes dorsal, mielomeningocele, enfermedades degenerativas, iatrogenias [2].

- Periférica: Lesión de los nervios pudendos, neuropatías (diabética y alcohólica) o cirugía pélvica (prostatectomía radical, cistoprostatectomía, adenomectomía prostática abierta o por resección transuretral, cirugía de la médula espinal, de la uretra o amputación rectal), insuficiencia renal crónica e insuficiencia hepática crónica [2].

Factores de riesgo relacionados con la DE de causa neurogénica [2]:

- Diabetes mellitus
- Esclerosis múltiple. El 62% de los varones que sufren esta enfermedad padecen DE.
- Enfermedad de Parkinson. La mayoría de los pacientes que padecen esta enfermedad tienen DE por la importancia de las vías dopaminérgicas en la erección.
- Epilepsia.
- Enfermedad de Alzheimer.

Causa endocrina. Supone el 5-10% de la DE y puede deberse a [2]:

- Exceso de estrógenos: Exógeno, hepatopatías, tumores productores estradiol o HCG.

- Hiperprolactinemias: Exógeno, tumor hipofisiario.

- Hipogonadismos: Hipo e hipergonadotróficos.

- Disfunciones tiroideas y suprarrenales.

- Hiponutriciones severas.

- Diabetes mellitus.

- Síndrome metabólico.

- Panhipopituitarismo.

Causa funcional o psicógena

Debido a una disfunción del mecanismo eréctil sin lesiones físicas [10]. Existen dos tipos:

Tipo generalizado: por falta primaria de excitación sexual, declinación relacionada con la edad o trastornos crónicos de intimidad sexual [2, 10].

Tipo situacional: que puede ser relacionado con la pareja (falta de excitación en la relación específica, debido a la preferencia del objeto sexual o por inhibición central debido a conflicto o amenaza con la pareja), con el desempeño (asociado a eyaculación precoz, por ansiedad, miedo al fracaso) o ser un efecto de estrés psicológico por un estado de ánimo negativo como la depresión o estrés de vida importante [2, 10].

Causa farmacológica

Drogas: La cocaína y las anfetaminas a pesar de que inicialmente estimulan el deseo sexual, pueden afectar a la función eréctil con el uso continuado. La marihuana puede actuar sobre la función eréctil disminuyendo la testosterona sérica. Los opiáceos parecen afectar al comportamiento sexual e inducir DE a través del SNC [2, 10].

Antiandrógenos. Los andrógenos regulan la producción de óxido nítrico (NO) en el tejido eréctil, manteniendo una adecuada expresión de las isoformas de la óxido nítrico sintasa (NOS) [2, 11].

Diuréticos [2].

Betabloqueantes: En el cuerpo cavernoso el 10% de los receptores adrenérgicos son de tipo β y su estimulación causa relajación. Se observa una mayor prevalencia de este problema en el grupo de pacientes tratados con β -bloqueantes no selectivos, con respecto al grupo placebo o al

grupo tratado con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) [2, 11].

Antidepresivos tricíclicos, ansiolíticos e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). La depresión por sí misma puede causar problemas, y sinérgicamente estos fármacos pueden afectar al orgasmo en ambos sexos [2].

Digoxina. Inhibe la Na/K-ATPasa impidiendo la relajación del cuerpo cavernoso humano mediada por NO, y produce DE severa incluso en hombres sanos [2].

Clínica

El paciente con disfunción eréctil suele consultar ante la incapacidad de lograr un coito satisfactorio. Podemos distinguir diferentes formas de presentación [2]:

- Impotencia psicógena: Pacientes jóvenes que de forma súbita presentan alteraciones en la erección acompañadas de estrés, temor o culpa pero que mantienen erecciones matutinas y nocturnas [2, 12].

- Impotencia arterial: Deterioro progresivo de la erección asociada a enfermedad vascular periférica, claudicación intermitente, HTA, tabaco, dislipemia o DM [2, 13].

- Impotencia venosa: Suelen ser varones jóvenes que consultan por detumescencia rápida, que suele presentarse de manera progresiva y asociada a vértigo y rubor facial [12, 13].

Diagnóstico

Se define la clasificación de las pruebas diagnósticas para la disfunción eréctil en muy recomendadas, recomendadas, opcionales y especializadas [10].

Pruebas muy recomendadas

Se deben realizar en todos los pacientes e incluyen:

- Historia clínica con antecedentes médicos y psicológicos detallados de los pacientes y de sus parejas. A menudo no es posible que la pareja acuda a la primera visita, pero ha de procurarse que vaya a la segunda. Se debe interrogar sobre su actual y previas relaciones, estado emocional actual, inicio y duración del problema de disfunción, tratamientos previos. También se ha de realizar una descripción detallada de la rigidez de la erección por estímulo sexual y la de la mañana. Además, se recomienda el empleo de

cuestionarios autoadministrados, como el International Index of Erectile Function (IIEF) o su versión corta (SHM) [2].

- Exploración física: Centrada en los sistemas genitourinario, endocrino, vascular y neurológico. Puede revelar diagnósticos no sospechados como enfermedad de Peyronie, hipertrofia o cáncer de próstata, signos o síntomas de hipogonadismo (testículos pequeños, alteraciones en los caracteres sexuales secundarios, disminución del deseo sexual y alteraciones del estado de ánimo). Se debe realizar tacto rectal en los mayores de 50 años y se debe medir la presión arterial y frecuencia cardíaca de no haberse evaluado en los 3-6 meses anteriores. También es importante realizar una exploración neurológica: Sensibilidad superficial, profunda y vibratoria en el área perineal, reflejo bulbocavernoso y cremastérico y tono esfinteriano mediante tacto rectal [2, 10].

Pruebas recomendadas

Determinación analítica de glucemia basal, perfil lipídico, testosterona libre o total en ayuna (en mayores de 50 años o en pacientes más jóvenes, si aparecen signos o síntomas de hipogonadismo, como disminución del deseo sexual, del volumen testicular bilateral o de los caracteres sexuales secundarios) [2, 10].

Pruebas opcionales

Aquellas que se recomiendan en determinados grupos de pacientes, dependiendo sus antecedentes. Incluye determinación analítica del hemograma, función renal, hepática, LH y prolactina, TSH, T4, cortisol plasmático y/o libre en orina de 24 horas. También se puede realizar la valoración psicosocial y psiquiátrica indicada en pacientes con antecedentes psiquiátricos y en aquellos < 40 años con disfunción primaria de larga data [2, 10].

Pruebas especializadas

Ayudan en la diferenciación entre naturaleza psicógena y orgánica. Deben realizarse por especialistas. Estas incluyen:

- Pruebas de objetivación de la erección espontánea: Registro de rigidez y tumescencia peneana nocturna (Rigiscan-NPT) en donde se utilizan dispositivos que miden el número de erecciones nocturnas, su duración, tumescencia (cambios en la circunferencia) y rigidez peneana

máxima, así como el Test de estimulación visual [2, 10].

– Tests para valorar el componente vascular y el músculo liso peneano: Test de inyección intracavernosa de drogas vasoactivas (positivo cuando hay una erección del pene que aparece dentro de los primeros 10 minutos posterior a la inyección con prostaglandina E1 o alprostadilo) y eco-Doppler dinámico (utilizado en práctica en aquellos pacientes donde se sospecha etiología vascular como DM, trasplante renal, factores de riesgo CV múltiple, enfermedad vascular periférica) [2, 10].

Tratamiento

La intervención terapéutica ha de realizarse en diferentes facetas y ha de orientarse según las necesidades y expectativas tanto del paciente como de su pareja. Por lo general se recomienda la siguiente estrategia de tratamiento [2, 10]:

- o Identificar las necesidades y expectativas del paciente.
- o Ofrecer tratamiento conjunto psicológico y médico.
- o Identificar la etiología de la enfermedad para eliminar ciertos factores (si es de origen vascular, por ejemplo, la causa es tratable mediante cirugía).
- o Corregir factores de riesgo modificables: Abandono del hábito tabáquico, reducir la ingesta alcohólica, practicar ejercicio regularmente, disminuir el exceso de peso.
- o Proveer información para educar sobre la enfermedad al paciente y a su pareja.
- o Si lo anterior no consigue una recuperación de la función eréctil, se ha de realizar una serie de propuestas terapéuticas escalonadas:
 - Inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa-5 (IPDE-5) (sildenafil, vardenafil, tadalafilo, avanafil), contraindicados con el uso conjunto de nitratos, en HTA no controlada (>170/110), hipotensión (TA <90/50), angina inestable, arritmias en los últimos 6 meses.
 - Alprostadilo (PG-E1) en inyección intracavernosa o intrauretral.
 - Testosterona: Se ha demostrado en modelos animales que la testosterona es fundamental para el mantenimiento de la función eréctil.

- Dispositivo de constricción al vacío.
- Inyección intracavernosa.
- Prótesis peneana de 1,2 o 3 componentes (tratamiento quirúrgico).

Efectos adversos de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (IPDE-5)

Se puede presentar cefalea, rubor facial, dispepsia, congestión nasal, mareo, trastorno visual, visión borrosa, cromatopsia, dolor de espalda y mialgia los cuales varían de acuerdo con el medicamento utilizado. De esta forma, la cefalea y el rubor facial son menos comunes con el Avanafil (9,3 y 3,7% respectivamente) y más con el Vardenafil (16 y 12% respectivamente), la dispepsia es más común con el Tadalafilo (12,3%) mientras que los trastornos visuales aparecen únicamente con el Sildenafil y Vardenafil, si bien en un porcentaje muy bajo (<2%) [2].

3. EYACULACIÓN

3.1. DEFINICIÓN

Proceso fisiológico complejo que se compone de emisión y expulsión mediado por vías neurológicas y hormonales coordinadas. Cualquier alteración en esas vías producirá una variedad de trastornos como los siguientes [2]:

- Eyaculación precoz.
- Eyaculación retardada.
- Aneyaculación.
- Eyaculación dolorosa.
- Eyaculación retrógrada.
- Anorgasmia.
- Hemospermia.

3.2. EYACULACIÓN PRECOZ

Es un desorden sexual en donde la eyaculación de forma persistente o recurrente se produce [2]:

- Con un mínima estimulación sexual
- Antes, durante o poco tiempo después de la penetración (1 minuto o menos).
- Durante un período de al menos seis meses.
- En 75 o 100% de las veces.
- Causa una angustia notable o importantes problemas en las relaciones interpersonales

- No se debe a los efectos directos de una sustancia.
- No se justifica por otro desorden mental no sexual u otra condición médica.

La OMS define la eyaculación precoz como la incapacidad de demorar la eyaculación suficientemente para disfrutar de las relaciones sexuales, lo que se manifiesta tanto por la eyaculación antes o muy pronto tras iniciar el coito (si es necesario precisar un límite de tiempo, éste estaría en «antes o en los primeros 15 segundos después de haberse iniciado el coito) o la eyaculación ocurre en ausencia o insuficiente erección para que la relación sexual sea posible. El problema no ha de ser el resultado de una ausencia prolongada de actividad sexual [14].

Epidemiología

Disfunción sexual masculina más frecuente. Existen tasas de prevalencia distintas según el lugar y año de los estudios. En la Encuesta Nacional de Salud y Vida Social (USA 1999) la prevalencia general fue de 31% en hombre entre 18 y 59 años. En los grupos de edad la prevalencia fue de: 30% en 18-29 años, 32% en 30-39 años, 28% en 40-49 años, 55% en 50-59 años. En este estudio se concluyó que los hombres con eyaculación precoz (EP) adquirida buscan más tratamiento que aquellos con EP primaria, que la prevalencia de la EP adquirida fue de 5% y que este mismo porcentaje de la población tiene un tiempo de latencia de eyaculación < 2 minutos [2].

Etiopatogenia

Actualmente la etiología de la EP es desconocida, pero al clasificarla en sus 4 grupos (primaria, adquirida, variable, subjetiva) se pueden desarrollar hipótesis que permitan explicar su etiología. La fisiopatología de EP primaria está mediada por una interacción muy compleja de factores serotoninérgicos, dopaminérgicos, oxitocinérgicos, endocrinológicos, genéticos y epigenéticos centrales y periféricos. La EP adquirida puede deberse a problemas psicológicos, ansiedad por el sexo, problemas psicológicos o de relación, y/o afecciones médicas concomitantes, que incluyen DE, prostatitis e hipertiroidismo [2].

Algunas teorías que han planteado hipótesis sobre su etiología son:

- Alteraciones de serotonina, dopamina, prolactina, oxitocina [2].

- Orgánica: Lesiones del SN simpático, fracturas pelvianas, prostatitis, hipertiroidismo o esclerosis múltiple [2].

– Disfunción eréctil junto con eyaculación precoz: paciente que acelera eyaculación por miedo a DE o patología cardiovascular reciente [2].

- Teorías psicológicas: Hostilidad hacia la mujer, baja frecuencia coital, relaciones rápidas con la pareja o con prostitutas, ansiedad de ejecución o por miedo al fracaso por responsabilidad de la satisfacción sexual de la pareja [2].

Factores de riesgo

De los que no influyen: Edad, estado civil, nivel económico [2].

Puede existir predisposición genética, bajo estado de salud, obesidad, prostatitis, trastornos tiroideos, problemas emocionales, estrés, experiencias sexuales traumática [15].

Clínica

La clínica es aquella reflejada en la definición: Eyaculación que se produce antes de lo deseado, antes, durante o inmediatamente después de la penetración, causando ansiedad en uno o ambos miembros de la pareja [2].

Grupo I (EP primaria): Trastorno desde el inicio de relaciones sexuales y con todas las parejas [2].

Grupo II (EP adquirida): Tras algún problema médico o psicosocial (cambio de pareja, problemas personales o familiares) [2].

Grupo III (EP naturalmente variable): caracterizada por eyaculaciones precoces inconsistentes que alterna con periodos de buen control sobre el reflejo eyaculatorio. Relacionada con crisis de ansiedad, representa una variación normal del desempeño sexual [2].

Grupo IV (EP subjetiva o que simula ser prematura): Pacientes con deseo de coito más prolongado, dado que interpreta que su tiempo de latencia intravaginal eyaculatoria es corto a pesar de ser normal. No se considera una patología médica real [2].

Diagnóstico

Anamnesis

Al iniciar la historia clínica en pacientes con EP hemos de interrogarle [15]:

1. ¿Alguna vez ha existido eyaculación normal? El paciente ha de precisar en qué consiste para él la eyaculación normal.

2. Antecedentes patológicos: Cirugías previas, diabetes mellitus, neuropatías, medicación habitual.

3. Entorno sexual del paciente: Libido, grado de experiencia sexual, prácticas sexuales, frecuencia coital, educación, pareja, presencia de eyaculaciones nocturnas y/o normales.

Es importante conocer las circunstancias de aparición del trastorno eyaculatorio. Hay que diferenciar si es primario, adquirido, generalizado o situacional. La caracterización de la EP se suele completar con cuestionarios autoadministrados específicos como el Index of Premature Ejaculation (IPE) o el Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) [15].

Exploración física

La exploración física ha de incluir un examen de los genitales externos (valorar placas penianas, volumen testicular y presencia de deferentes), de

posibles alteraciones endocrinas (ginecomastia, características sexuales secundarias) y un exploración neurológica (sensibilidad de pene y testes, reflejos plantares, cremastéricos y tendinosos). También se recomienda la realización de un tacto rectal [2].

Laboratorio y microbiología

- Glucemia.
- Bacteriología del semen.
- Búsqueda de espermatozoides, fructosa o citrato en orina.

Otras pruebas

- Flujometría urinaria [2].
- Medición el tiempo de latencia intravaginal eyaculatoria (IELT) mediante cronómetro [2, 16].

La tabla 1 muestra las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología para realizar el diagnóstico de EP [2, 16].

	*	**
El diagnóstico y clasificación de la EP se basa en la historia médica y sexual. Ha de ser multidimensional y evaluar el tiempo de latencia eyaculatoria intravaginal, el control percibido, angustia y dificultades interpersonales debido a la EP.	1a	A
El uso clínico del IELT autoestimado es adecuado. El IELT medido con cronómetro es necesario en los ensayos clínicos.	2a	B
PROs (resultados informados por los pacientes) tienen el potencial de identificar a pacientes con EP. Se precisa más investigación antes de poder recomendar los PROs para uso clínico.	3	C
La exploración física puede ser necesaria en la evaluación inicial de la EP para identificar condiciones médicas subyacentes que pueden asociarse a la EP o a otras disfunciones sexuales como la DE.	3	C
No se recomiendan test de laboratorio o neurofisiológicos sistemáticamente. Han de ser sólo dirigidos según hallazgos específicos por la historia o la exploración física.	3	C

Tabla 1. Recomendaciones de la Asociación Europea de Urología para realizar el diagnóstico de EP. IELT=tiempo de latencia intravaginal eyaculatoria, EP=eyaculación precoz, DE=disfunción eréctil. *Nivel de evidencia. **Grado de recomendación (Fuente [2, 16]).

Tratamiento

En el tratamiento de la EP suele emplearse una terapia combinada. Teniendo en cuenta la fisiopatología del trastorno, parece inadecuado y frustrante para el paciente intentar tratamiento solo con terapias cognitivo-conductuales [2, 16].

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

La serotonina retarda la eyaculación por activación central espinal y supraespinal de los

receptores 5-HT1B y 5-HT2C. La estimulación de Rs 5-HT1A provoca eyaculación. La paroxetina a dosis de 20-40mg/día (1970) ha resultado mejor tratamiento que la sertralina o que la fluoxetina. La fluvoxamina no es útil. Precisan un periodo de impregnación de 2 semanas y un tratamiento mínimo de 12 semanas. Puede producirse un fenómeno de taquiflaxia, consistente en un descenso de la eficacia del tratamiento a los 12 meses de haberlo comenzado [2, 16]. En nuestro medio se consiguen muy buenas respuestas con

paroxetina 20 mg con toma diaria continua, sin haber encontrado fenómenos de taquifilaxia en series de pacientes con más de 10 años de seguimiento [17].

La dapoxetina a demanda a dosis de 30-60 mg 1-3 horas antes el coito puede resultar útil. Es un ISRS desarrollado específicamente para la EP que no precisa tiempo de impregnación ni la toma de dosis diarias. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, náuseas, mareos, diarrea, somnolencia [2, 16].

Terapias cognitivo-conductuales

Técnica de parada y arranque de Seamans: Llevar al individuo en repetidas ocasiones a niveles alto de excitación y parar poco antes de la eyaculación, con lo que se retrasa el orgasmo [2, 18].

Técnica de vagina quieta de Althof: La pareja del paciente se sitúa a horcajadas sobre el pene sin practicar movimiento alguno hasta que éste se acostumbra a la sensación cálida y húmeda de la vagina. Posteriormente, el hombre dirige los movimientos pidiendo a la pareja que se detenga o acelere dependiendo de su excitación hasta que

decide eyacular. Otra técnica son los ejercicios de focalización sensorial [2, 18].

Antidepresivos tricíclicos

La clomipramina a dosis de 15 mg/día en tratamiento continuado o tomándola a demanda 5 horas antes del coito ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la EP. Efectos adversos: Somnolencia, sequedad de boca, estreñimiento, disminución de la libido [2].

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5: Útiles cuando la EP se asocia a DE [18].

Bloqueantes α 1-adrenérgicos: Resultados dispares con terazosina 5-10 mg/día y fenoxibenzamida 10-20 g/día [18].

Tratamiento quirúrgico

La neurotomía selectiva de varias fibras de los nervios dorsales del pene ha presentado pobres resultados, derivando además en anestesia irreversible del pene, por lo que está en desuso [18].

La tabla 2 muestra las recomendaciones de la Asociación Europea de Urología para el tratamiento de la EP [16].

	*	**
Tratar primero la DE, otra disfunción sexual o ITU (como prostatitis)	2a	B
Técnicas de comportamiento aportan beneficio en la EP, pero requieren tiempo de concentración y apoyo de la pareja y pueden ser difíciles de hacer	3	C
Farmacoterapia es la base del tratamiento de la EP primaria	1a	A
Los ISRS diarios son el tratamiento de la 1ª elección de la EP	1a	A
Dapoxetina, un ISRS de corta acción, está aprobado para tratamiento a demanda de EP en 7 países europeos	1a	A
Anestésicos tópicos son una alternativa a los ISRS	1b	A
La recurrencia es probable si cesa el tratamiento	1b	A
Tratamiento del comportamiento puede mejorar los efectos de la farmacoterapia y ayudar a prevenir la recurrencia	3	C

Tabla 2. Recomendaciones de la Asociación Europea de Urología para el tratamiento de la EP. DE=disfunción eréctil, ITU=infección del tracto urinario, EP=eyaculación precoz, ISRS=inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Nivel de evidencia. **Grado de recomendación (Fuente [16])

4. ALTERACIONES DE LA LIBIDO. HIPOGONADISMO MASCULINO

4.1. DEFINICIÓN

Trastorno asociado a la disminución de la actividad funcional de los testículo lo cual lleva a una

disminución de la producción de andrógenos y/o disminución de la producción de esperma [2].

El Hipogonadismo de inicio tardío (late onset hypogonadism=LOH), también llamado Síndrome ADAM (Androgen Deficiency Aging Male) es la condición clínica en varones de edad avanzada, que comprende síntomas específicos persistentes

y evidencia bioquímica de deficiencia de testosterona. Se diagnostica frecuentemente en ausencia de una causa clásica identificable de hipogonadismo, más frecuente en >40 años [2, 19].

4.2. EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia aumenta con la edad. En varones que envejecen sanos hay disminución gradual de testosterona: hasta los 80 años, la edad representa un % bajo de hipogonadismo. En los hombres de entre 40-79 años la incidencia de LOH varía entre 2,1-5,7% mientras que la incidencia anual reportada ha sido de 12,3-11,7 casos/1 000 personas [2].

Además de la edad hay ciertas enfermedades relacionadas con esta entidad: DM2 (42%), así como el síndrome metabólico (MetS), obesidad, enfermedad cardiovascular (ECV), EPOC, enfermedad renal y cáncer. El Síndrome de Klinefelter que consiste en una trisomía con cariotipo 47XXY, es la causa genética más frecuente de hipogonadismo primario (hipogonadismo hipergonadotrópico) con una prevalencia de 1/500-1 000 varones nacidos vivos. Sin embargo, menos del 50% de personas con Klinefelter son diagnosticadas [2, 20].

4.3. ETIOPATOGENIA

En hombres normales, el 60-70% de la testosterona circulante está unida a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) de alta afinidad (proteína producida por el hígado) lo cual evita que esta testosterona tenga acción biológica. El resto de testosterona circulante se une a proteínas de baja afinidad y alta capacidad (albúmina, glucoproteína α 1ácida y proteína de unión a corticosteroides) y solo 1-2% de la testosterona permanece libre en suero, no unida a proteínas. La testosterona unida a proteínas de baja afinidad se disocia de estas en los capilares de los órganos y constituye es la testosterona biodisponible. Varias condiciones clínicas y el envejecimiento modifican niveles de SHBG lo cual altera a su vez los niveles de testosterona [2].

Causas de aumento de la SHBG: fármacos (anticonvulsivantes, estrógenos, tirosina), hipertiroidismo, trastornos hepáticos, envejecimiento, tabaquismo, VIH [2].

Causas de disminución de la SHBG: fármacos (hormona gonadotropina, glucocorticoides, testosterona, anabolizantes androgénicos), hipotiroidismo, obesidad, acromegalia, Síndrome de Cushing, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, esteatosis hepática no alcohólica, síndrome nefrótico [2].

4.4. CLASIFICACIÓN

Hipogonadismo primario

También llamado hipogonadismo hipergonadotrópico puede deberse a trastornos congénitos como el síndrome de Klinefelter, trisomía 21, síndrome Noonan o enfermedad de células falciformes. Puede ser adquirido posterior a quimioterapia, metotrexato o ketoconazol o por problemas locales como castración, radiación, orquitis, enfermedades autoinmunes con toque gonadal, torsión testicular, alcoholismo, cirrosis o estímulos tóxicos ambientales [2].

Así mismo puede deberse a enfermedades con afectación del eje hipotálamo-pituitaria: enfermedades crónicas sistémicas, fallo orgánico crónico, síndrome de Cushing, envejecimiento, VIH+, cánceres, linfomas, cáncer de testículo, lesión medular espinal, vasculitis, amiloidosis o leucemia [2].

Hipogonadismo secundario

Conocido además como hipogonadismo hipogonadotrópico puede deberse a causas congénitas (hemocromatosis, deficiencia pituitaria combinada, idiopático normosómico, síndrome de Kallmann, mutaciones aisladas del gen para hormona luteinizante o síndrome de Prader-Willi) [2].

También puede ser secundario a la administración de medicamentos (estrógenos, testosterona o esteroides anabólicos androgénicos, progestágenos, drogas inducidas por hiperprolactinemia, opiáceos, agonistas o antagonistas de GnRH, glucocorticoides) o por problemas localizados debido a una lesión cerebral traumática, neoplasia hipofisaria (micro/macro adenomas), tumores de hipotálamo, enfermedades del tallo hipofisario, Iatrogénico, hipofisectomía quirúrgica, irradiación pituitaria o craneal, enfermedades inflamatorias e infecciosas, hipofisitis linfocítica, infecciones hipofisarias, lesiones granulomatosas,

sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, otras granulomatosis, encefalitis, histiocitosis de Langerhans o hiperprolactinemia como consecuencia de problemas localizados (masa hipotálamo-hipofisaria) [2].

Resistencia a los andrógenos/Descenso en la bioactividad de testosterona

Puede deberse a trastornos congénitos o del desarrollo como deficiencia de aromatasas, enfermedades de Kennedy (atrofia muscular espinal y bulbar), insensibilidad a los andrógenos parcial o completa, deficiencia de 5-alfa-reductasa tipo II. También puede presentarse posterior al consumo de ciertas drogas: Antiandrógenos esteroideos, acetato de ciproterona, espironolactona, antiandrógenos no esteroideos, finasteride o dutasteride [2].

4.5. CLÍNICA

En la esfera sexual: los más específicos son la disminución de la libido, disfunción eréctil, disminución de las erecciones espontáneas y matutinas. Los menos específicos serían la disminución de la frecuencia del coito, disminución de la frecuencia de masturbación y la eyaculación retardada [2].

En la esfera física: los más específicos son la disminución del vigor o la actividad (dificultad para andar > 1 km) y disminución de la flexibilidad mientras que los menos específicos son sofocos, disminución de la energía y de la fuerza física [2].

En la esfera psicológica un estado de ánimo bajo/alterado, disminución de la motivación y la fatiga son más específicos mientras que la dificultad de concentración o memoria y la alteración del sueño son menos específicos [2].

4.6. DIAGNÓSTICO

Presencia de signos y síntomas compatibles con hipogonadismo, junto con evidencia bioquímica de niveles bajos de testosterona total en suero en la mañana en dos o más ocasiones. Los niveles de testosterona muestran una variación circadiana, que persiste en hombres de edad avanzada y están potencialmente influenciados por la ingesta de alimentos; por lo tanto, la testosterona total

en suero debe medirse en ayunas y en la mañana (entre las 7:00 y 11:00 horas). Además, siempre se debe realizar una medición confirmatoria en el caso de un valor patológico primario [2].

La espectrometría de masas en tándem (MS/MS) acoplada a la cromatografía de líquidos (LC-MS/MS) representa el método estándar y más preciso para la evaluación de esteroides sexuales; sin embargo, los inmunoanálisis de plataforma automatizados estandarizados para la evaluación de testosterona total demuestran una buena correlación con LC-MS/MS [2].

También se debe realizar la determinación de LH debe realizarse junto con la prolactina (PRL) cuando se detectan niveles patológicos de testosterona total, así como medir otros niveles hormonales para definir correctamente las condiciones subyacentes y excluir posibles formas orgánicas [2].

4.7. TRATAMIENTO

Consiste en la administración de testosterona que puede ser de forma transdérmica (parches, geles), intramuscular, oral o mediante implantes subcutáneos con seguimiento estrecho que incluya control de los lípidos, poliglobulia, PSA [2].

Indicación: hombres con hipogonadismo sintomático, testosterona total <12 nmol/L, sin contraindicaciones [2].

Contraindicaciones absolutas: cáncer de próstata localmente avanzado o metastásico, cáncer de mama masculino, deseo activo de tener hijos, hematocrito > 54%, insuficiencia cardíaca congestiva no controlada o mal controlada [2].

Contraindicaciones relativas: Puntaje IPSS > 19, hematocrito 48-50%, antecedentes familiares de tromboembolismo venoso [2].

El hipogonadismo secundario se caracteriza por niveles bajos o inapropiadamente normales de gonadotropina; por lo tanto, se busca sustituir la deficiencia de gonadotropina con análogos de FSH y LH, si se desea mantener la fertilidad [2].

5. INFERTILIDAD MASCULINA

5.1. DEFINICIÓN

La infertilidad es la incapacidad de una pareja sexualmente activa y no anticonceptiva para lograr un embarazo espontáneo en un año [2, 21, 22].

Se habla de primaria cuando las parejas que nunca han tenido un hijo no pueden lograr el embarazo después de al menos doce meses consecutivos de tener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos. La infertilidad secundaria se refiere a las parejas infértiles que han podido lograr el embarazo al menos una vez antes [2, 21].

5.2. EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia de infertilidad 15-20%.

En el 50% de las parejas involuntariamente sin hijos, se encuentra un factor asociado con la infertilidad masculina, generalmente junto con parámetros anormales del semen. Por esta razón, todos los pacientes masculinos que pertenecen a parejas infértiles deben someterse a una evaluación médica por parte de un urólogo capacitado en reproducción masculina, si bien en el 30-40% de los casos, no se encuentra ningún factor asociado con el hombre que explique el deterioro de los parámetros espermáticos históricamente denominado infertilidad masculina idiopática [2].

5.3. ETIOPATOGENIA

Varía, incluyendo desde anomalías urogenitales congénitas o adquiridas como tumores malignos, infecciones del tracto urogenital, aumento de la temperatura escrotal (por ejemplo, en varicocele), trastornos endocrinos, anomalías genéticas, factores inmunológicos [2, 21, 22].

Causas funcionales

Alteraciones de la libido, de la erección o eyaculación [2].

Causas orgánicas

– Pre-testiculares: Hipogonadismo primario o secundario, posterior a cirugía pituitaria [2].

– Testiculares: Anorquia, criptorquidia, síndrome de Klinefelter XXY, varicocele, orquitis (viral, bacteriana, traumática), torsión testicular, tumores testiculares [2].

– Post-testiculares: Agenesia de deferentes (fibrosis quística), obstrucciones, isoimmunización en la mujer, autoanticuerpos espermáticos [2].

Lo más frecuentemente hallado es la infertilidad de causa posible conocida (42,6%), donde el

varicocele es lo más prevalente; a esta le sigue la infertilidad idiopática (30%), el hipogonadismo (10,1%), criopreservación debido a enfermedad maligna (7,8%), trastorno de la erección o eyaculación (2,4%) y los trastornos generales o sistémicos (2,2%) [2].

5.4. DIAGNÓSTICO

Se deberá realizar:

– Historia clínica: Historia reproductora, antecedentes personales patológicos como comorbilidades (incluyendo enfermedades sistémicas) en infancia y de adulto, antecedentes familiares [2].

– Exploración física general: estatura, hábito corporal, caracteres sexuales, ginecomastia. Exploración neurológica. Exploración genital (testículos, tamaño, volumen, nódulos, ausencia, alteraciones). Tacto rectal en > 50 años [2, 21].

– Laboratorio: seminograma, hemograma, bioquímica, sangre y orina [2].

– Otras: Estudio endocrino, genético. Eco testicular y transrectal, RNM hipofisaria, biopsia testicular [2].

Se debe investigar a ambos miembros de la pareja simultáneamente para identificar la causa de la infertilidad. Investigar a todo hombre con problemas de fertilidad, con o sin parámetros de semen anormales para detectar anomalías urogenitales [2].

Seminograma

La muestra del espermograma debe ser recolectada tras una abstinencia sexual de 2-7 días ya que con una abstinencia mayor a los 7 días puede verse incrementado el número de espermatozoides inmóviles y morfológicamente alterados; debe recogerse todo el líquido seminal y ser entregado al laboratorio en 60 minutos [21].

A continuación, se muestran los límites inferiores de referencia en el seminograma junto con el intervalo de confianza entre paréntesis [2, 23]:

Volumen seminal: 1,5 (1,4-1,7) ml

Número total de espermatozoides: 39 10^6 /ml (33-46)

Concentración espermática: 15 10^6 /ml (12-16)

Motilidad total: 40% (38-42)

Viabilidad: 58% (55-63)

Formas normales: 4% (3-4)

pH: $\geq 7,2$

MAR test (espermatozoides móviles con partículas unidas): $< 50\%$

Prueba de Immunobead (espermatozoides móviles con cuentas unidas): $< 50\%$

Zinc seminal: $\geq 2,4 \mu\text{mol/eyaculación}$

Fructosa seminal: $\geq 13 \mu\text{mol/eyaculación}$

Glucosidasa seminal neutral: $< 20 \text{ mU/eyaculación}$

De esta forma podemos definir los siguientes conceptos [2]:

Oligozoospermia: < 15 millones espermatozoides/mL

Astenozoospermia: $< 32\%$ de espermatozoides con movilidad progresiva.

Teratozoospermia: $< 4\%$ formas normales.

Si el seminograma es anormal en al menos dos pruebas consecutivas, se deberá realizar evaluación andrológica completa. Así mismo, si hay oligozoospermia o azoospermia (espermatozoides < 10 millones/ml) debemos realizar evaluación hormonal: testosterona total en suero y hormona foliculoestimulante FSH/hormona luteinizante y cariotipo estándar con asesoramiento genético [2, 21].

La prueba de microdelección del cromosoma Y no es necesaria en hombres con azoospermia obstructiva pura, ya que la espermatogénesis será normal pero sí es recomendable realizarse cuando se tienen concentraciones de < 5 millones de espermatozoides/ml, y obligatorio si las concentraciones de esperma son < 1 millón de espermatozoides/ml [2].

No intentar extracción de espermatozoides testiculares si hay deleciones completas que incluyen las regiones aZFa y aZFb porque indican mal pronóstico para recuperar esperma en la cirugía [2].

Hay que informar a hombres con microdelección Yq y a sus parejas que deseen proceder con la inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) que las microdeleciones se transmitirán a los hijos, pero no a sus hijas [2].

Si hay ausencia uni o bilateral del conducto deferente sin agenesia renal, investigar mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, incluyendo

mutaciones puntuales comunes y las del alelo 5T [2].

Realizar asesoramiento genético en todas las parejas con anomalía genética y en portadores de enfermedad hereditaria (potencial) [2].

En el síndrome de Klinefelter se hará seguimiento endocrino a largo plazo y tratamiento médico, además se ha de investigar fragmentación del ADN espermático en la evaluación de parejas con pérdida recurrente del embarazo por concepción natural y tecnología de reproducción asistida o en hombres con infertilidad inexplicable [2].

Se hará ecografía escrotal en varones infértiles porque hay riesgo de cáncer de testículo, además se podrá realizar ecografía transrectal si se sospecha de obstrucción distal parcial o completa o hacer estudio de imagen investigando anomalías renales en casos de anomalías estructurales del conducto deferente y sin evidencia de anomalías del gen regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística [2].

5.5. TRATAMIENTO

El tratamiento dependerá de la etiología de la infertilidad. A continuación, se desarrollarán los distintos escenarios posibles:

5.5.1. Tratamiento hormonal

5.5.1.1. Gonadotropina coriónica humana (hCG) o GnRH

Su uso individual o en conjunto con hormona foliculoestimulante (FSH) en hipogonadismos hipogonadotróficos dependerá de si la deficiencia se presenta antes o después de la pubertad. Si es antes (causa congénita), se requerirá de un tratamiento combinado con hCG y FSH pudiendo asociar hormona liberadora de gonadotropina pulsada (GnRH) para estimular la espermatogénesis, si bien esta última es más costosa y no ha demostrado ventajas significantes frente a gonadotropinas [2].

En la oligozoospermia idiopática con FSH en rango normal: el tratamiento con FSH podría aumentar la espermatogénesis. Ahora, no es concluyente el beneficio de altas dosis de FSH si infertilidad idiopática previa. No se debe tratar la infertilidad masculina con testosterona ya que sólo se trata con testosterona a aquellos pacientes sintomáticos con hipogonadismo primario

y secundario que no desean paternidad. Si hay hiperprolactinemia se trata con agonistas de dopamina ya que esto podría aumentar la espermatogénesis [2].

5.5.2. Tratamiento de trastornos de la eyaculación

Se basa en aplicación de agonistas alfa-adrenérgicos: efedrina, imipramina o desmipramina antes de coito o mediante electroeyaculación o estimulación vibratoria en lesiones espinales que ocasionen el problema. Si hay eyaculación retrógrada se realiza la recuperación de esperma tras la micción o mediante cateterismo para aplicar las técnicas de reproducción asistida [2].

5.5.3. Varicocele

Causa más frecuente de infertilidad masculina a nivel mundial: ocurre en 15% de hombres, en el 40-48% de los hombres infértiles. Puede asociar subfertilidad masculina, disminución del crecimiento y desarrollo testicular ipsilateral, síntomas de dolor e incomodidad, hipogonadismo y su diagnóstico se realiza mediante eco-Doppler. Se clasifica de acuerdo con sus características clínicas en [2]:

- Subclínico: no palpable ni visible en reposo o durante la maniobra de Valsalva, pero puede demostrarse mediante eco-Doppler
- Grado 1: palpable durante la maniobra de Valsalva.
- Grado 2: palpable en reposo.
- Grado 3: visible y palpable en reposo.

La varicoesclerosis angiográfica (embolización mediante coils por radiología intervencionista) o la varicocelectomía (opción quirúrgica) son las opciones de tratamiento [2].

Las indicaciones para el tratamiento son: dolor, razón estética, varicocele prepuberal con disminución del tamaño testicular, adolescentes con espermograma anormal y disminución del tamaño testicular [2].

Aunque el tratamiento del varicocele en adolescentes puede ser efectivo, existe un riesgo significativo de sobretratamiento: la mayoría de los niños con varicocele no tendrán problemas de fertilidad más adelante en la vida. La reparación del varicocele puede ser efectiva en hombres con parámetros de semen anormales, un varicocele clínico y una infertilidad por factor masculino inexplicable [2].

5.5.4. Azoospermia obstructiva

La azoospermia obstructiva se define como la ausencia de espermatozoides en el sedimento de una muestra centrifugada de eyaculación debido a una obstrucción [22]. Es menos frecuente que la no obstructiva y ocurre en 20-40% de hombres con azoospermia [24].

Su etiología puede deberse a la afectación de distintos órganos del aparato reproductivo masculino:

Epidídimos: infección (epididimitis aguda/crónica), trauma, obstrucción iatrogénica posquirúrgica (aspiración microquirúrgica de esperma epididimario; hidrocelectomía; otra cirugía escrotal), congénita (lo más frecuente es ausencia bilateral congénita de deferentes), síndrome de Young [2].

Conductos deferentes: vasectomía, vasografía (con técnica inadecuada), iatrogénica posquirúrgica (por cirugía escrotal, herniorrafia), ausencia congénita unilateral o bilateral [2].

Trayecto eyaculatorio: quistes (Müllerianos, utricular, prostático, de vesícula seminal), infección (epididimitis aguda/crónica), traumático, iatrogenia posquirúrgica.

La infertilidad también puede deberse a una obstrucción funcional secundaria a una disfunción neurógena local idiopática/adquirida [2].

Tratamiento

Consiste en la realización de vasovasostomía microquirúrgica o epididimovasostomía para azoospermia causada por obstrucción en hombres con parejas femeninas con buena reserva ovárica [25].

Técnicas de recuperación de esperma, como la aspiración de esperma epididimario microquirúrgico (MESA), la extracción de esperma testicular (TESE) y las técnicas percutáneas (PESA, TESA) como complemento de la cirugía reconstructiva, o si la afección no es susceptible de reparación quirúrgica, o cuando la reserva ovárica de la pareja es limitada o la preferencia del paciente no es realizar una reconstrucción quirúrgica y la pareja prefiere proceder directamente al tratamiento con ICSI [2, 25].

Azoospermia no obstructiva

Tras evaluación integral (antecedentes médicos, perfil hormonal), el asesoramiento genético es obligatorio en parejas con anomalías genéticas

antes de cualquier protocolo de tecnología de reproducción asistida. La cirugía para recuperación de esperma en varones candidatos a inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). En los pacientes con microdeleciones AZFa y AZFb completas, está contraindicada la cirugía dado que la posibilidad de recuperación de esperma es cero [2, 26].

La aspiración con aguja fina (FNA) y la aspiración de esperma testicular (TESA) no son tratamientos de elección por poca probabilidad de recuperación de esperma frente a extracción de esperma testicular (TESE), siendo este último en su forma convencional o mediante técnica de microdissección (mTESE) las técnicas de elección para la recuperación de esperma con motivos de reproducción asistida. Ninguna variable bioquímica y clínica preoperatoria predice el éxito de la recuperación de esperma [2].

El tratamiento médico con Hormona foliculoestimulante recombinante (FSH); FSH purificada; gonadotropina coriónica humana (hCG); inhibidores de la aromatasas o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) no se recomienda de rutina por falta de evidencia [2].

Recomendaciones en tumores de células germinales y microcalcificaciones testiculares

En casos de microcalcificación testicular (MCT) se debe educar al paciente para que realice el autoexamen palpatorio, incluso si no tiene factores de riesgo adicionales ya que esto puede llevar a la detección precoz de un TU germinal testicular (TGT) [2, 27].

En casos de MCT aislada sin factores de riesgo asociados, como infertilidad, criptorquidia, TGT o testículo atrófico no se debe realizar biopsia testicular, ecografía escrotal, marcadores tumorales séricos o TAC abdominal/pélvico. Si se encuentran hallazgos sospechosos en el examen físico o la ecografía en pacientes con MCT con lesiones asociadas se realizará exploración quirúrgica inguinal con biopsia testicular u orquidectomía [2, 27].

Los pacientes tratados por TGT tienen un aumento en el riesgo de hipogonadismo, disfunción sexual y riesgo cardiovascular (CV) por lo cual se les debe realizar seguimiento a largo plazo. En estos pacientes se debe valorar la criopreservación de esperma antes de la orquidectomía porque los

hombres con TGT pueden tener anomalías en el semen, incluida la azoospermia [2].

Técnicas de reproducción asistida

Consisten en un grupo de procedimientos que involucran el manejo in vitro de ovocitos y espermatozoides humanos, o de embriones, con el objetivo de establecer un embarazo [2, 28].

Cuenta con los siguientes objetivos [2]:

- Acercar espermatozoides al óvulo en el apto genital femenino o in vitro.
- Aumentar la fertilidad de espermatozoides mediante la capacitación espermática.

Tipos

Inseminación: vaginal, intracervical o intrauterina en las cuales, mediante la colocación de los espermatozoides preparados en vagina, cuello o cavidad uterinos respectivamente alrededor del tiempo de ovulación, en combinación con la estimulación ovárica o en un ciclo natural se busca aumentar el número de folículos disponibles para la fertilización y mejorar el momento preciso de la inseminación en comparación con el ciclo natural IUI [2, 29, 30].

Fecundación in vitro (FIV): consiste en la obtención de múltiples ovocitos durante cada ciclo de la pareja femenina mediante hiperestimulación ovárica controlada. El desarrollo folicular se controla por ultrasonido y los óvulos se recolectan antes de la ovulación con el uso de una aspiración con aguja guiada por ultrasonido. Posteriormente, los ovocitos se mezclan con semen procesado para realizar la fertilización in vitro y los embriones resultantes se incuban durante dos o tres días en cultivo y luego se colocan transcervicalmente en el útero [2].

Transferencia intratubárica de gametos: consiste en la colocación de oocitos y espermatozoides en la porción ampular de la trompa [31].

Microinyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI): Es un procedimiento mediante el cual se inyecta un solo espermatozoide directamente en el óvulo utilizando una micropipeta de vidrio. La diferencia entre ICSI y FIV es que en la FIV los ovocitos se incuban con esperma en una placa de Petri, y el gameto masculino fertiliza al ovocito de forma natural. En la ICSI, los complejos cúmulo-ovocito pasan por un proceso de desnudación en el cual las células

del cúmulo oóforo y corona radiata se eliminan mecánicamente o mediante un proceso enzimático lo cual permite la evaluación microscópica del ovocito con respecto a su etapa de madurez, ya que ICSI se realiza solo en ovocitos de metafase II [2, 32]. La inyección intracitoplasmática de espermatozoides es actualmente la tecnología de reproducción asistida más utilizada y representa el 70-80% de los ciclos realizados [2, 33].

Pasos para la reproducción asistida

La reproducción asistida es un tratamiento complejo: cada ciclo consta de varios pasos y cualquier fallo en alguno de ellos puede hacer fracasar la concepción, de ahí la importancia de conocer los mismos [28]:

1. Estimulación farmacológica del crecimiento de varios folículos ováricos administrando a la vez FSH para suprimir ciclo menstrual y disminuir regulación pituitaria.
2. Control del crecimiento de los folículos.

3. Activar ovulación: cuando folículos alcanzan tamaño apropiado, se administra FSH para la maduración final de los óvulos.

4. Recolección de óvulos guiada por eco transvaginal. En casos de infertilidad masculina, recuperación de esperma.

5. Proceso de fertilización: generalmente se completa con FIV o ICSI.

6. Cultivo de embriones en laboratorio: medios de cultivo, concentración de oxígeno, cocultivo, eclosión asistida, etc.

7. Colocación de embriones en el útero: preparación del endometrio, elegir el mejor momento para la transferencia de embriones, cuántos embriones se transfieren, qué tipo de catéter usar guiados por ecografía, reposo en cama, etc.

8. Cuidados de la fase lútea: hay varias opciones de manejo hormonal.

Indicaciones particulares de técnicas de reproducción asistida (Tabla 3)

Factor masculino en la infertilidad	ICSI obligatoria	ICSI recomendada	IVF e ICSI efectivas de forma similar	IVF e ICSI efectivas de forma similar, ligeramente mejor IVF	IVF preferible
Espermatozoides con azoospermia	+				
Oligoastenoteratozoospermia (OAT) severa		++			
OAT moderada			+		
Teratozoospermia aislada			+		
Astenozoospermia absoluta	+				
Globozoospermia	+				
Anticuerpos anti-espermatozoides			+		
Fragmentación del ADN de espermatozoides		+			
Infertilidad sin factor masculino					
Infertilidad inexplicable			+		
Población general factor masculino				+	
Edad maternal avanzada, mala calidad de ovocitos				+	
Estudio genético pre-implantación		++			
Respondedores pobres/malos				+	
Ligadura de trompas					+
Parejas discordantes serológicamente			+		

Tabla 3. Indicaciones particulares de técnicas de reproducción asistida. ICSI=inyección intracitoplasmática de espermatozoides, IVF=fertilización in vitro. (Fuente elaborado por la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España adaptado de [2, 28]).

ANEXO ABREVIATURAS

ADAM: Androgen Deficiency Aging Male
 ATP: adenosín trifosfato
 CV: cardiovascular
 DE: disfunción eréctil
 DM: diabetes mellitus
 ECV: Enfermedad cardiovascular
 EDEM: Epidemiología de la Disfunción Eréctil Masculina
 ELA: esclerosis lateral amiotrófica
 EP: eyaculación precoz
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 FIV: fecundación in vitro
 FNA: aspiración con aguja fina
 FSH: hormona folículo estimulante
 GMPc: guanosín monofosfato cíclico
 GnRH: hormona liberadora de gonadotropina
 HCG: gonadotropina coriónica humana
 HTA: hipertensión arterial
 ICSI: inyección intracitoplasmática de esperma
 IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
 IELT: tiempo de latencia intravaginal eyaculatoria
 IIEF: International Index of Erectil Function/ Índice internacional de la función eréctil
 IPDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa-5.
 IPE: índice de eyaculación precoz
 IPSS: Índice Internacional de Síntomas Prostáticos
 ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
 LC-MS/MS: espectrometría de masas en tándem acoplada a la cromatografía de líquidos
 LH: hormona luteinizante
 LOH: late onset hypogonadism/ hipogonadismo de inicio tardío
 MCT: microcalcificación testicular
 MESA: aspiración de esperma epididimario microquirúrgico
 MetS: síndrome metabólico
 MS/MS: espectrometría de masas en tándem
 mTESE: extracción de esperma testicular mediante microdissección
 NO: óxido nítrico
 NOS: óxido nítrico sintasa
 NPT: rigidez y tumescencia peneana nocturna
 PEDT: Premature Ejaculation Diagnostic Tool/ Herramienta de diagnóstico de eyaculación precoz.
 PR: prostatectomía radical
 PRL: prolactina
 PSA: antígeno prostático específico
 QoL: Quality of Life/Calidad de vida
 RMN: resonancia magnética nuclear
 SERM: moduladores selectivos del receptor de estrógenos

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales
 TESA: aspiración de esperma testicular
 TESE: extracción de esperma testicular
 TGT: Tumor germinal testicular
 TU: tumor
 VIH: virus de inmunodeficiencia humana

BIBLIOGRAFÍA

1. N, C., *Tratado de Andrología y Medicina Sexual*. 2011, Madrid, España: Médica Panamericana.
2. Salonia A, B.C., Carvalho J., Corona G., Jones T, Kadioglu A, et al, *EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health Guidelines*, in *EAU Guidelines 2020*, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
3. Resel Estévez L, S.M.A., Moreno Sierra J, *Disfunción Eréctil. 10ª ed.* 2004, Madrid: Servicio de publicaciones universidad complutense.
4. Sanchez E, P.A., Khera M, *Erectile dysfunction, metabolic syndrome, and cardiovascular risks: facts and controversies*. Transl. Androl. Urol, 2017. **6**(1): p. 28.
5. S.Hudec S, S.M., Hutyrá O, Moravec O, Taborsky M, *Sexual activity and cardiovascular disease, erectile dysfunction as a predictor of ischemic heart disease*. Cor et Vasa, 2018. **60**(3): p. 296-305.
6. Colson M, C.B., Faix A, Grellet L, Huyghes E, *Current epidemiology of erectile dysfunction, an update*. Sexologies, 2018. **27**(1): p. 7-13.
7. Wang W, F.J., Huang G, Zhu X, Tian Y, Tan H, et al, *Meta-Analysis of Prevalence of Erectile Dysfunction in Mainland China: Evidence Based on Epidemiological Surveys*. Sex. Med, 2017. **5**(1): p. 19-30.
8. Collica S, P.F., Bivalacqua T, *The Epidemiology and Pathophysiology of Erectile Dysfunction and the Role of Environment—Current Updates*, in *Bioenvironmental Issues Affecting Men's Reproductive and Sexual Health*, H.W. Sikka S, Editor. 2018, Academic Press: Boston. p. 439-55.
9. Martín A, D.F., García E, *Epidemiología y etiopatogenia de la disfunción eréctil*, in *Actualización en Andrología*, R.S.L. Rodríguez Vela L, Editor. 2000, Ediciones Pulso: Barcelona.
10. González R, C.P., Medina R, *Disfunción eréctil*, in *Libro del Residente de Urología*, C.J. Castiñeiras J, Franco A, Gausa L, Robles J, Sánchez M, et al, Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 815-832.
11. Astobieta A, G.M., Pereira J, Leibar A, Ibarluzea G, *Disfunción eréctil de origen vascular*. Archivos Españoles de Urología, 2010. **63**(8): p. 611-20.

12. E, A., *Andrología-Teoría y Práctica*. 1989, Madrid: Ediciones Diaz Santos S.A.
13. Sell J, P.R., *Disfunción sexual eréctil*. Rev. cuba endocrinol, 2001. **12**(2): p. 115-23.
14. World-Health-Organization, *World Health Organization's International Classification of Diseases-10 (ICD-10)*, in *International Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Ed.* 1994: Geneva. Switzerland.
15. Symonds T, P.M., Althof S, Giuliano F, Martin M, May K, et al, *Development and validation of a premature ejaculation diagnostic tool*. Eur Urol 2007. **52**(2): p. 565-73.
16. Wespes E, E.I., Giuliano F, Hatzichristou D, Hatzimouratidis K, Moncada I, et al, *Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation*, in *EAU Guidelines*. 2013, EAU Guidelines Office: Arheim, The Netherlands.
17. Lorenzo M, P.B., Valverde S, Mirón J, Martin A, *Premature Ejaculation and Paroxetine: Long-term Results*, in *Men's Health World Congress*, H. ISoMs, Editor. 2011, International Society of Men's Health: Vienna, Austria.
18. Ohl D, Q.S., Sønksen J, Brackett N, Lynne C, *Aneyaculación y eyaculación retrógrada*. Urol Clin North Am 2008. **35**(2): p. 211-20.
19. Vela R, G.C., Cabrera J, Cancho M, Crespi F, *El síndrome de Adam (Andropausia) y la disfunción eréctil*, in *Disfunción eréctil*, S.A. Resel L, Moreno J, Editor. 2004, Servicio de Publicaciones de la Universidad Complutense de Madrid: Madrid. p. 375-387.
20. Becerra A, E.L., *Documento básico de consenso sobre el síndrome de hipogonadismo de inicio tardío*. Endocrinol Nutr, 2008. **55**(1): p. 5-28.
21. Sánchez J, C.V., *Abordaje práctico de la patología urológica en Atención Primaria. Algoritmos diagnóstico-terapéuticos*. 2014, Barcelona: EdikaMed, S.L.
22. Rowe P, C.F., Hargreave T, Mahmoud A, *WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Male*. 2000, United Kingdom: Press Syndicate of the University of Cambridge.
23. Sarabia L, M.M., *Nuevos valores para el espermio-grama OMS 2010*. Rev Med Chile, 2011. **139**(4): p. 548-9.
24. Wosnitzer M, G.M., Hardy M, *Obstructive azoospermia*. Urol Clin North Am, 2014. **41**: p. 83.
25. Lee R, L.P., Schlegel P, Goldstein M, *Reassessing Reconstruction in the Management of Obstructive Azoospermia: Reconstruction or Sperm Acquisition?* Urol Clin North Am, 2008. **35**(2): p. 289-301.
26. Gallego A, R.R., Luján S, Plaza B, Delgado F, Boronat F., *AZF gene microdeletions: Case series and literature review*. Actas Urol. Esp (English Edition), 2014. **38**(10): p. 698-702.
27. Dusaud M, B.C., *Calcificaciones testiculares*. EMC - Urología, 2018. **50**(4): p. 1-8.
28. Farquhar C, M.J., *Assisted reproductive technology: an overview of Cochrane Reviews*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **8**.
29. Kandavel V, C.Y., *Does intra-uterine insemination have a place in modern ART practice?* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018. **53**: p. 3-10.
30. Veltman S, C.B., Hughes E, Heineman M, *Intra-uterine insemination for unexplained subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. **9**.
31. Kably A, S.C., *Transferencia intratubaria de gametos GIFT*. Perinatol reprod hum, 1992. **6**(3): p. 118-24.
32. Devroey P, S.A., *A review of ten years experience of ICSI*. Hum Reprod Update, 2004. **10**: p. 19.
33. Rubino P, V.P., Luddi A, Piombon P, *The ICSI procedure from past to future: a systematic review of the more controversial aspects*. Hum Reprod Update, 2016. **22**: p. 194.

CAPÍTULO 15

HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA

Dra. D^a. CRISTINA SALVATIERRA PÉREZ

Médica Adjunta Especialista de Urología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz.

Dr. D. ÁNGEL GIL VICENTE

Médico Adjunto Especialista de Urología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Dra. D^a. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ

Médica Adjunta Especialista en Urología
del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

Profesora Contratado Doctor de Urología del Departamento de Cirugía
de la Universidad de Salamanca.

1. LA PRÓSTATA

La próstata es una glándula situada en la profundidad de la pelvis, quedando limitada delante por el pubis, arriba por la vejiga, detrás por el recto y debajo por el suelo pélvico [1].

Pertenece a los llamados tejidos sexuales accesorios (TSA), que son la próstata, las vesículas seminales y las glándulas bulbouretrales de Cowper. Otras glándulas son las periuretrales de Littré [1]

Las hipótesis sobre la estructura de la próstata han ido cambiando a lo largo de la historia. Primero se postuló que presentaba estructura lobulillar. En 1810 Everard Home defendió, siguiendo las enseñanzas de su suegro John Hunter (1806) que constaba de un lóbulo medio. Lowsley describió 5 lóbulos: 2 laterales, 1 posterior, 1 medio y uno anterior que se atrofia. Esta teoría se mantuvo durante 50 años. Franks en 1954 encuentra que la próstata del embrión es distinta a la del adulto, pues carece de glándulas. Después de varias propuestas sobre la configuración de la próstata (Franks en 1954, Huggins, Webster en 1948; Young en 1926) actualmente está en vigor la configuración descrita por McNeal en 1968,

que la considera estructurada en zonas concéntricas [1, 2].

1.1. ANATOMÍA

Según McNeal podemos distinguir cuatro zonas [3]:

– Zona central. Supone el 25% de la glándula, presenta una forma cónica y se sitúa detrás de la uretra. La atraviesan los conductos eyaculadores procedentes de las vesículas seminales. En ella se asienta el 10% de los cánceres de próstata [4].

– Zona de transición. Formada por dos lóbulos, situados a cada lado de la uretra prostática, por encima del veru montanum, representa el 5% del tejido prostático. Es la única zona donde se va a desarrollar la Hiperplasia Benigna de Próstata (HBP).

– Zona periférica: Representa el 70% de la glándula y rodea la uretra distal. Es donde se originan la mayoría de los cánceres [3]. En la enucleación de la HBP está cubierta se mantiene, por lo que persiste la posibilidad de aparición de procesos neoplásicos.

1.2. FUNCIONES DE LA PRÓSTATA:

Función sexual de la próstata

Las secreciones de los TSA suponen el 99% del volumen del eyaculado.

El plasma seminal está compuesto por: Prostaglandinas (200microgr/ml), espermina (3mg/ml), fructosa (2mg/ml), ácido cítrico (4mg/ml), zinc (150microgr/ml), proteínas (40mg/ml), enzimas específicas (inmunoglobulinas, proteasas, esterasas, fosfatasas) [1].

El resto del semen son secreciones de los testículos y de los epidídimos, y supone el 1% del volumen del eyaculado [1].

Los productos de los TSA tienen funciones de coagulación y lisis en el plasma seminal. Por una parte tienen efecto buffer o de aumento de supervivencia y motilidad de los espermatozoides, y por otra, favorecen el transporte de los mismos en el tracto reproductor, tanto masculino como femenino [1]

Función protectora

Respecto a las funciones protectoras de la próstata, derivan de las secreciones que produce y que protegen al tracto urinario inferior de patógenos que penetran desde la uretra. Son secreciones que contienen: Zinc, espermina, proteasas tipo lisozina e inmunoglobulinas [1]

2. HIPERPLASIA BENIGNA DE PRÓSTATA (HBP)

2.1. DEFINICIÓN

La HBP es una entidad sin definición exacta. Podemos calificar a un cuadro de HBP cuando se cumplen 3 condiciones [5]:

1. Prostatismo: Síntomas obstructivos.
2. Hiperplasia con aumento de volumen \approx adenoma.
3. Obstrucción del tracto urinario inferior demostrable.

La HBP se define como un crecimiento benigno, no canceroso, del tamaño de la glándula prostática por aumento del número de células. Es una de las enfermedades más frecuentes en varones adultos y ancianos, que puede producir síntomas del tracto urinario inferior (STUI). La edad avanzada y los andrógenos testiculares tienen una importancia fundamental [6].

Para producirse la HBP, la próstata crece desde la zona de transición primero como dos lóbulos, que rodean uretra por encima del veru montanum pero al final el crecimiento es global. Histológicamente la HBP es un proceso hiperplásico verdadero: Aumenta el número de células. El término hipertrofia es incorrecto. Hay un desequilibrio entre proliferación y apoptosis. Son factores favorecedores la edad y la presencia de andrógenos. Es curioso que al aumentar la edad disminuyen los andrógenos periféricos, pero la próstata preserva un nivel alto de dihidrotestosterona (DHT) [6].

La DHT es el andrógeno activo. En la próstata proviene de la testosterona metabolizada por la enzima 5 α -reductasa. Hay 5 α reductasa tipo 1, más presente en tejidos extraprostáticos, y 5 α reductasa tipo 2, más frecuente en la próstata. El aumento de volumen prostático es el factor estático o mecánico de la HBP [7, 8]. Sin embargo, también existe un factor dinámico en la fisiopatología de la HBP.

La próstata tiene innervación simpática y parasimpática, que la recibe a través de fibras del plexo hipogástrico. La próstata es rica en receptores (Rs) α -adrenérgicos (α 1 y α 2). La activación de éstos estimula a las células musculares lisas. Si se bloquean, se relajan las células musculares lisas prostáticas, lo cual facilita la salida de orina. Los pacientes con adenoma sintomático tienen más densidad de receptores α adrenérgicos [4].

La HBP es una entidad caracterizada por una lesión estromal y epitelial de la glándula prostática. Se cree que dicho cuadro se debe a un desequilibrio entre crecimiento y apoptosis celular aunque el mecanismo de acción aún no es conocido totalmente [4].

Se ha observado que existen tres tipos de mecanismos que producen la sintomatología de esta patología: Fenómenos estáticos (aumento de volumen), fenómenos dinámicos (alfa 1- receptores) y trastornos vesicales debidos a la obstrucción [4]

Así pues, para definir la HBP debemos tener en cuenta:

- Histología: Se produce una proliferación epitelial y estromal del tejido de la zona de transición [4].
- Clínica: Síntomas del tracto urinario inferior (STUI) que en muchas ocasiones su intensidad no se corresponde con el grado de obstrucción [4].

En la actualidad no hay un consenso universalmente aceptado sobre la definición de hiperplasia benigna de próstata (HBP), aunque desde un punto de vista conceptual puede definirse siguiendo criterios histopatológicos y/o valorando criterios de sintomatología, el volumen prostático y la obstrucción a la salida del flujo vesical. En la 5ta reunión sobre HBP patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Internacional frente al Cáncer (Paris 2000) se puso de manifiesto la necesidad de establecer las definiciones de HBP y los síntomas del tracto urinario inferior (STUI). En ella se indicó la importancia de definir unos criterios que sirviesen para determinar su grado de gravedad, conocer su etiología y desarrollar modelos de prevención [9].

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia varía según el país de estudio, sin embargo, en todos se aprecia un aumento con la edad. La prevalencia general es de 12-25% para los síntomas moderados y del 2-6% para los graves [10].

En España se ha comunicado una prevalencia de 4.5% en la cuarta década y 8.7% a partir de la séptima década, en base a la definición de HBP utilizando tres parámetros para realizar el estudio epidemiológico: Puntuación IPSS (International Prostate Symptom Score) >7, flujo máximo inferior a 15 ml/s y volumen prostático mayor de 30 cc [4].

La HBP es un problema relacionado con el envejecimiento y su prevalencia histológica es de aproximadamente el 10% en los hombres de 30 a 40 años, del 20% en los 40 a 50, del 50 al 60 % en los de los 60 a 70 años, y del 80 al 90 % en los de más de 70 %. El volumen prostático aumenta con la edad. En el estudio de Omstad el volumen prostático mediano fue de 21, 27, 32 y 34 ml en la 5.ª, 6.ª, 7.ª, y 8.ª décadas respectivamente. Este estudio observó un aumento medio anual de 1,6% del volumen prostático. La velocidad de crecimiento variaba mucho de individuo a otro, pero los pacientes con volúmenes iniciales mayores tendían a experimentar un crecimiento más rápido. Se han encontrado grandes variaciones geográficas en cuanto al tamaño prostático. Diversos estudios muestran tamaños significativamente menores en los hombres japoneses, chinos e indios en comparación con los estadounidenses o australianos [11].

2.3. FISIOPATOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Existen 2 teorías sobre la patogenia de la HBP:

– Teoría hormonal: En edades avanzadas se produce un aumento de la DHT en la próstata, este andrógeno procede de la testosterona, al ser metabolizada por la 5 alfa reductasa. Existen 2 tipos de 5 alfa reductasa: Tipo 1 que predomina en los tejidos extraprostáticos y la tipo 2 que predomina a nivel prostático. La DHT favorece la formación de factores de crecimiento involucrados en el crecimiento prostático [12].

– Teoría estromal: La HBP se produce por una alteración del equilibrio entre la proliferación de las células y la apoptosis de las mismas [4].

Secundariamente, la HBP acaba produciendo trastornos en la vejiga: El crecimiento de la próstata puede obstruir el flujo de orina de la vejiga, lo cual lleva a inestabilidad del músculo detrusor, con sensación de vaciado incompleto, infección del tracto urinario, retención aguda de orina (RAO). Si la obstrucción continúa, conduce a una disminución de la capacidad contráctil del músculo detrusor, lo cual lleva a un vaciado incompleto. Puede aparecer extrema dificultad para iniciar la micción, unida a un flujo urinario muy débil. Por lo tanto, para establecerse el cuadro de HBP, se tienen en cuenta 3 factores, enunciados por Hald en su modelo (Figura 1): Sintomatología (TUB), tamaño prostático (volumen) y grado de obstrucción [5].

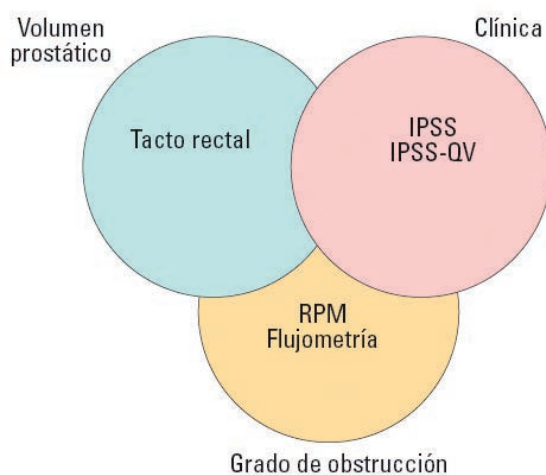


Figura 1. Diagrama de Hald RPM: Residuo postmiccional. IPSS: índice internacional de síntomas prostáticos (Fuente [5])

2.4. CLÍNICA

La forma de presentación puede variar de una persona a otra. La intensidad de los síntomas no se correlaciona con un aumento proporcional del volumen prostático. Al inicio los síntomas son mínimos, porque hay una hipertrofia compensadora del detrusor. Después se desarrolla una vejiga de lucha. Posteriormente hay descompensación, con dilatación y adelgazamiento de la pared vesical, apareciendo trabéculas y divertículos, y acaba apareciendo hidronefrosis (Figuras 2 y 3) bilateral y simétrica que puede llevar a insuficiencia renal crónica en el 2-3% de las HBP [4].

Distinguimos 3 fases clínicas [4]:

1ª fase: De compensación

- Síntomas obstructivos escasos.

- Alargamiento del tiempo de micción.
- Disminución de la fuerza y calibre del chorro de la orina.
- Hipertrofia del detrusor.
- No residuo miccional.

2ª Fase: Sintomática

- Polaquiuria nocturna.
- Polaquiuria diurna.
- Imperiosidad o urgencia.
- Goteo terminal.
- Infecciones urinarias.
- Litiasis.
- Hematuria.
- Divertículos vesicales.
- Residuo miccional.

3ª Fase: De descompensación



Figura 2. Ecografía de riñón con hidronefrosis (Fuente: archivo personal Dra. D^a. Cristina Salvatierra Pérez, Médica Adjunta Especialista de Urología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. Cádiz 11009 España).

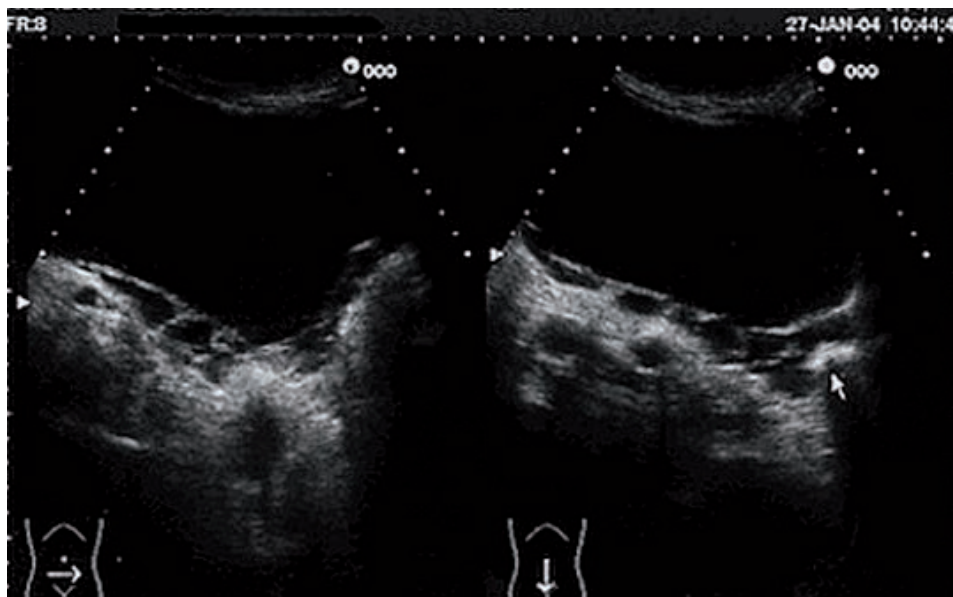


Figura 3. Ecografía de vejiga con trabéculas y divertículos (Fuente: archivo personal Dra. D^a. Cristina Salvatierra Pérez, Médica Adjunta Especialista de Urología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. Cádiz 11009 España).

- Gran residuo vesical postmiccional.
- Distensión vesical completa.
- Diferentes repercusiones clínicas: Aumento de creatinina, disminución del parénquima renal.
- Retención aguda de orina: Ausencia de micción, dolor, palpación de globo vesical a nivel suprapúbico.
- Incontinencia urinaria por rebosamiento: La retención crónica se caracteriza paradójicamente

por incontinencia por micción por rebosamiento de la capacidad vesical máxima. Puede haber ureterohidronefrosis con repercusión sobre la función renal.

En 1993, para unificar criterios cualitativos de la calidad de la micción, se llegó a un consenso internacional para tener un sistema de puntuación sintomática de HBP, que se llamó IPSS, siglas de «International Prostate Symptom Score» (Tabla 1) [13].

1. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	Pregunta 1	Vaciado incompleto
2. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar en las dos horas siguientes después de haber orinado?	Pregunta 2	Frecuencia (Polaquiuria)
3. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	Pregunta 3	Intermitencia
4. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	Pregunta 4	Urgencia miccional
5. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es poco fuerte?	Pregunta 5	Flujo débil
6. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	Pregunta 6	Esfuerzo al orinar
7. Durante más o menos los últimos 30 días, ¿cuántas veces suele tener que levantarse para orinar desde que se va a la cama por la noche hasta que se levanta por la mañana?	Pregunta 7	Nocturia
8. ¿Cómo se sentiría si tuviera que pasar el resto de la vida con los síntomas prostáticos tal y como los siente ahora?	Pregunta 8	Calidad de vida

Tabla 1. International Prostate Symptom Score (IPSS) (Fuente [13])

El IPSS puede sobre o infravalorar el 40% de los casos reales de HBP. La prevalencia de HBP en hombres mayores de 50 años es del 40%. En España se califica a un paciente de «prostático» cuando tiene un IPSS superior a 7, un flujo miccional máximo inferior a 15ml/s y un volumen prostático superior a 30cc [14]. La tabla 2 muestra la clasificación de la gravedad de los síntomas según el IPSS.

Gravedad de los síntomas según el IPSS	
Puntuación 0-7	Síntomas leves
Puntuación 8-19	Síntomas moderados
Puntuación 20-35	Síntomas graves

Tabla 2. Clasificación de la gravedad de los síntomas según el IPSS (Fuente [14])

El crecimiento de la glándula prostática provoca en la uretra un efecto obstructivo de mayor o menor grado, ocasionando alteraciones miccionales. A este conjunto de síntomas se le conoce comúnmente como «prostatismo o síndrome prostático», si bien actualmente se tiende a sustituir estos términos por «síntomas del trato urinario inferior» (STUI). Bajo esta denominación se incluyen dos tipos de síntomas miccionales: obstructivos e irritativos. En muchos casos son síntomas que aumentan su frecuencia y gravedad según avanza la edad. La asociación de estos síntomas no implica necesariamente una relación causal, aunque sea la causa más frecuente, de la obstrucción del tracto urinario inferior por el aumento de la glándula prostática. Es fundamental la realización de una minuciosa anamnesis para llegar a conseguir un diagnóstico precoz de la HBP [4].

Síntomas obstructivos o de alteración del vaciado [4]:

- Disminución de la fuerza y calibre del chorro miccional.
- Dificultad en el inicio de la micción.
- Prensa abdominal.
- Chorro entrecortado (estranguria).
- Sensación de vaciado incompleto.
- Goteo terminal o postmiccional.

Síntomas irritativos o de alteración del llenado. Suelen deberse a una alteración en la dinámica vesical secundaria a la obstrucción del cuello que ocasiona contracciones involuntarias del detrusor [15]

- Polaquiuria.
- Nicturia.
- Urgencia o deseo miccional imperioso, con o sin incontinencia.
- Dolor en hipogastrio.
- Goteo terminal o postmiccional.

Los síntomas, el aumento de la glándula prostática y la obstrucción no son específicos de la HBP. Además, los cambios vesicales secundarios a la edad avanzada también desempeñan un papel importante en la fisiopatología de STUI [9].

En los últimos años, el vaciado incompleto ha pasado a formar parte de una tercera categoría y se incluye en un nuevo grupo: Los síntomas postmiccionales, que incluyen la sensación de vaciado incompleto de la vejiga y el goteo postterminal. El síntoma de llenado más frecuente es la nicturia y el de vaciado más frecuente es el goteo terminal [16].

Aunque el concepto de HBP engloba el agrandamiento de la próstata y el obstáculo mecánico al flujo miccional, no hay siempre relación directa entre el volumen de la hiperplasia y la intensidad de los síntomas. Próstatas mayores de 40 cm³ ≈ 40 g. pueden no originar síntomas y otras menores pueden ser fuente de intensas molestias [17].

2.5. DIAGNÓSTICO

El abordaje de un paciente con HBP y STUI comienza con una historia clínica detallada. El objetivo es identificar claramente las molestias urinarias del paciente, y excluir otras etiologías que pueden producir los mismos síntomas (ver apartado diagnóstico diferencial) [11].

En pacientes con polaquiuria o poliuria los síntomas pueden deberse a enfermedades no neurológicas, como polidipsia, diabetes mellitus y diabetes insípida. Por su parte, la nicturia puede asociarse a factores distintos de la obstrucción prostática o HBP, como hiperactividad del detrusor, urgencia sensorial, patrones anómalos de ingesta de líquido, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia venosa o polidipsia. Los tratamientos concomitantes deben ser investigados, ya que algunas medicaciones influyen sobre la contractilidad del detrusor (por ejemplo anticolinérgicos) o aumentan la resistencia del tracto de salida vesical (por ejemplo α -agonistas) [11].

Pruebas diagnósticas altamente recomendadas en la evaluación inicial

La evaluación inicial debe realizarse en todos y cada uno de los pacientes que acudan al médico con STUI sugerentes de obstrucción prostática benigna [11, 17].

Historia clínica:

Deberá realizarse una adecuada historia clínica enfocada hacia [11, 17]:

- Características y duración de los síntomas del aparato genitourinario.
- Intervenciones quirúrgicas previas, en especial las que puedan afectar al aparato genitourinario.
- Aspectos generales de salud, incluyendo la función sexual.
- Medicación que el paciente toma actualmente e idoneidad del paciente para una posible intervención quirúrgica.

Exploración física y tacto rectal de próstata (TR):

Debe realizarse una exploración física orientada, que valore [11, 17]:

- La zona hipogástrica, para descartar una sobre distensión vesical.
- El tono del esfínter anal.
- El reflejo bulbocavernoso.
- La función sensitiva y motora de las extremidades inferiores.

El TR permite determinar las características de la próstata: Tamaño, aproximado, forma, consistencia y anomalías que sugieran cáncer de próstata. Los parámetros a valorar en el tacto rectal son: Sensibilidad, tamaño, consistencia, simetría o límites y movilidad. La clasificación del volumen prostático en grados en nuestro medio es: Grado I: 20-30 cc, grado II: 30-50 cc, grado III: 50-80 cc, grado IV: más de 80 cc [11, 17].

En el TR en la HBP la próstata aparece aumentada de volumen, elástica, móvil, simétrica, bien delimitada, indolora. El volumen no se relaciona con el grado de obstrucción. Puede existir HBP con tacto normal [11, 17].

Estudios complementarios

Análisis de orina

La orina debe analizarse para determinar si el paciente tiene hematuria, proteinuria, piuria u

otras alteraciones (cristales, glucosa, bilirrubina, cetonas, etc.). Puede usarse una tira reactiva, con o sin valoración de un sedimento de orina centrifugada. El cultivo y sedimento de orina orientan a la posible existencia de infección urinaria [11].

Valoración de la función renal

La función renal se valora mediante la determinación de la creatinina sérica, para evaluar la repercusión de la obstrucción.

Antígeno prostático específico (PSA)

El PSA normal está por debajo de 4ng/ml. Si el paciente está en tratamiento con inhibidores de la 5 α -reductasa, el valor del análisis hay que multiplicarlo por dos, puesto que los inhibidores de la 5 α -reductasa disminuyen los valores del PSA en un 50% a partir del sexto mes de tratamiento [18].

El PSA fue descrito por primera vez como marcador de cáncer de próstata en 1985. Se trata de una serinoproteasa que se produce casi exclusivamente en las células del tejido prostático, cuya función principal es la licuefacción del líquido seminal. En condiciones normales, el PSA se detecta en sangre a niveles muy bajos, inferiores a 4 ng/ml y se eleva en plasma en respuesta a cualquier tipo de patología o alteración del tejido prostático [18].

La mayor parte del PSA es producido en el conducto glandular. Una pequeña proporción pasa al suero por un mecanismo desconocido [18].

Realmente se trata de un marcador muy sensible de la presencia de enfermedad neoplásica de la glándula, pero no muy específico. Debemos tener siempre en cuenta en nuestra práctica diaria que el uso aislado del PSA, mediante obtención de un valor plasmático en un determinado momento, no permite distinguir la patología benigna prostática de la presencia de cáncer. Los niveles de PSA en condiciones normales, dependen en gran medida del rango de edad en el que se encuentra el paciente y del volumen de la glándula prostática, ambos datos también directamente relacionados de forma proporcional. Estudios recientes de prevención realizados en EEUU han permitido demostrar un riesgo acumulado a 7 años de ser diagnosticados de cáncer de próstata solo del 34% para aquellos varones con PSA entre 3 a 6 ng/ml y del 71 % para los que poseían

valores por encima de 10 ng/ml. Sin embargo, aquellos pacientes con valores por debajo de 4 ng/ml tampoco se encuentran exentos del riesgo de padecer cáncer [18].

Se suele solicitar en todo varón mayor de 50 años con prostatismo o mayor de 40 años si tiene antecedentes familiares de cáncer de próstata. Es un marcador de tejido prostático, no es específico del cáncer de próstata y su valor varía según la edad. Está aumentado en el cáncer de próstata, en la HBP, en la prostatitis y en el infarto prostático. Cualquier trauma en la próstata, como puede ser la colocación de una sonda vesical o la realización de una biopsia de próstata, se relacionan con el incremento de PSA. El PSA no debe ser determinado por lo menos hasta 4 a 6 semanas después de cualquiera de estos procedimientos, para evitar la aparición de falsas elevaciones [18].

El cociente o índice PSA libre/PSA total es un dato importante: Por encima de 0,2 (> 20%) sugiere HBP. Por debajo de 0,2 (< 20%) sugiere cáncer de próstata. La velocidad de PSA es la rapidez con que aumenta el PSA. Por encima de 0,75 ng/ml/año sugiere cáncer de próstata. Un PSA > 10 ng/ml obliga a considerar la realización de una biopsia guiada por ecografía. Si el PSA está entre 4 y 10ng/ml, hay que valorar cociente PSA libre/total y la velocidad del PSA para conocer mejor el significado de la elevación [18].

Dada la incertidumbre que rodea la detección del cáncer de próstata, los médicos deben utilizar el criterio clínico para decidir qué pacientes deberían someterse a una ecografía transrectal y a una biopsia prostática en respuesta a un valor determinado del PSA [19].

La determinación sistemática del PSA es una de las pruebas que más debate ha suscitado en la elaboración de las Guías y Recomendaciones sobre HBP. El PSA más que un marcador tumoral, es un marcador de órgano. La Quinta Consulta

Internacional de HBP recomienda la medición del PSA como parte inicial de la evaluación, con la doble finalidad de detección tumoral y predicción del volumen glandular. Como contraste, las Guías Americanas de Urología (2003) sólo recomiendan su uso tras discutir los pros y los contras con el paciente y lo limitan a los varones con expectativas de vida superior a 10 años y a los que el conocimiento del PSA pudiera modificar el planteamiento terapéutico de los síntomas. Las Guías de la Asociación Europea recomiendan su uso ante los mismos parámetros de expectativa vital [20].

PSA, cáncer de próstata y herencia

Aparece una tendencia hereditaria con susceptibilidad dominante con alta penetración en el 5-10% de todos los cánceres de próstata y hasta en el 30-40% de los casos de aparición temprana. El cáncer de próstata «hereditario» se suele diagnosticar unos 6-7 años antes que el esporádico. El riesgo relativo de padecer cáncer de próstata en los familiares de primer grado se multiplica por 2,5. El paciente ha de decidir si se realiza una determinación sérica de PSA después de haber sido informado de los riesgos y beneficios del screening y de la mayor incidencia familiar [21, 22].

Ecografía

Se recomienda la determinación basal del residuo postmiccional, en los pacientes que presentan una sintomatología moderada a grave. Igualmente se recomienda la realización de ecografía abdominal en los pacientes en los que se sospeche la presencia de complicaciones (creatinina > 1,5 mg/dl, globo vesical, hematuria macro y/o microscópica, residuos postmiccional patológico, antecedentes de litiasis urinaria). Residuos inferiores a 50ml son poco significativos, y por encima de 100 ml se aconsejará una segunda medición [23]. (Figuras 4 y 5).

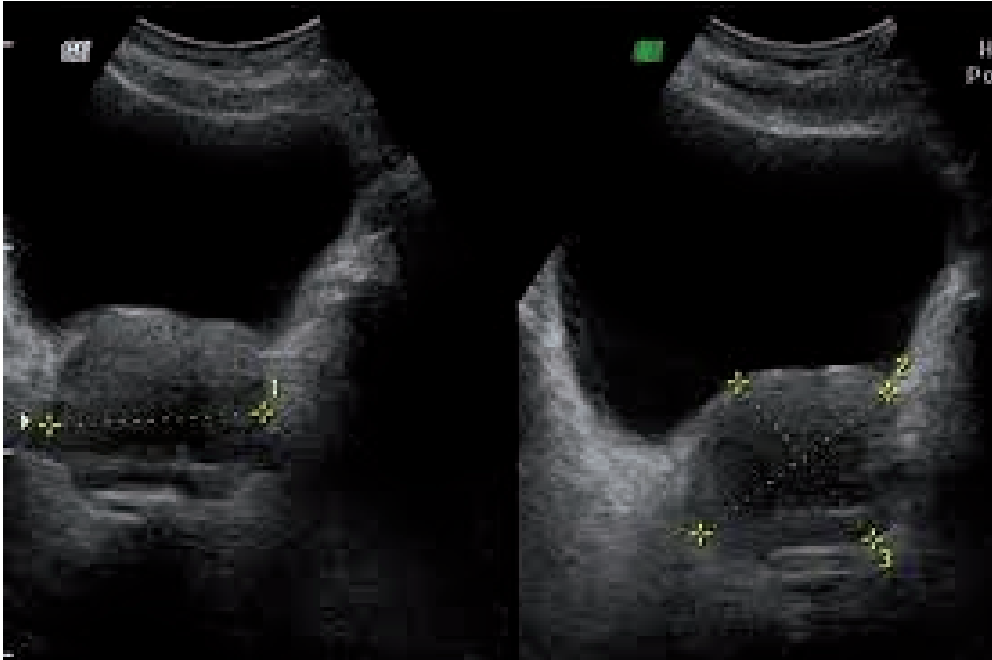


Figura 4. Ecografía de vejiga y próstata (Fuente: archivo personal Dra. D^a. Cristina Salvatierra Pérez, Médica Adjunta Especialista de Urología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. Cádiz 11009 España).



Figura 5. Ecografía de riñón con hidronefrosis (Fuente: archivo personal Dra. D^a. Cristina Salvatierra Pérez, Médica Adjunta Especialista de Urología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. Cádiz 11009 España).

Urografía intravenosa (UIV)

Permite determinar: Retraso en la captación o excreción de contraste, vaciamiento vesical, impronta de la próstata en el suelo vesical

(vejiga en «montera»), uréteres distales en «anzuelo», ureterohidronefrosis bilateral y simétrica, presencia de divertículos o litiasis (Figura 6).



Figura 6. UIV: Vejiga de lucha: Impronta prostática y divertículo vesical (Fuente: archivo personal Dra. D^a. Cristina Salvatierra Pérez, Médica Adjunta Especialista de Urología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. Cádiz 11009 España).

Flujometría urinaria

Se trata de una prueba urodinámica que nos permite evaluar el funcionamiento del tracto urinario inferior cuantificando el flujo urinario. Para que sea válida requerirá de un volumen miccional superior a 150 ml e inferior a 500 ml. La precisión en el diagnóstico de obstrucción del flujo urinario dependerá del parámetro Q_{max} (Flujo urinario

máximo). Se consideran valores normales los mayores a 15 ml/seg de Q_{max} , serán sugestivos de obstrucción los valores inferiores a 10 ml/seg. [23].

Cistoscopia

Se realiza principalmente en el contexto de hematuria macroscópica como estudio complementario en la sospecha de patología vesical. Además, permite detectar alteraciones a nivel

uretral, valorar la existencia de lóbulo medio prostático intravesical, estenosis a nivel del cuello vesíco-prostático, la presencia de divertículos vesicales y tumores de la vía urinaria inferior [20].

Biopsia prostática

Se realiza sólo ante la sospecha de cáncer de próstata, habitualmente guiada por ecografía

(Figura 7). En la actualidad, los avances en la resonancia magnética multiparamétrica (RMNm) de la próstata han permitido biopsias dirigidas hacia los hallazgos de imágenes sospechosas [24]. Los estudios han demostrado que las biopsias dirigidas por RMNm dan como resultado una mayor tasa de detección de cánceres de alto grado que la biopsia sistemática [25].

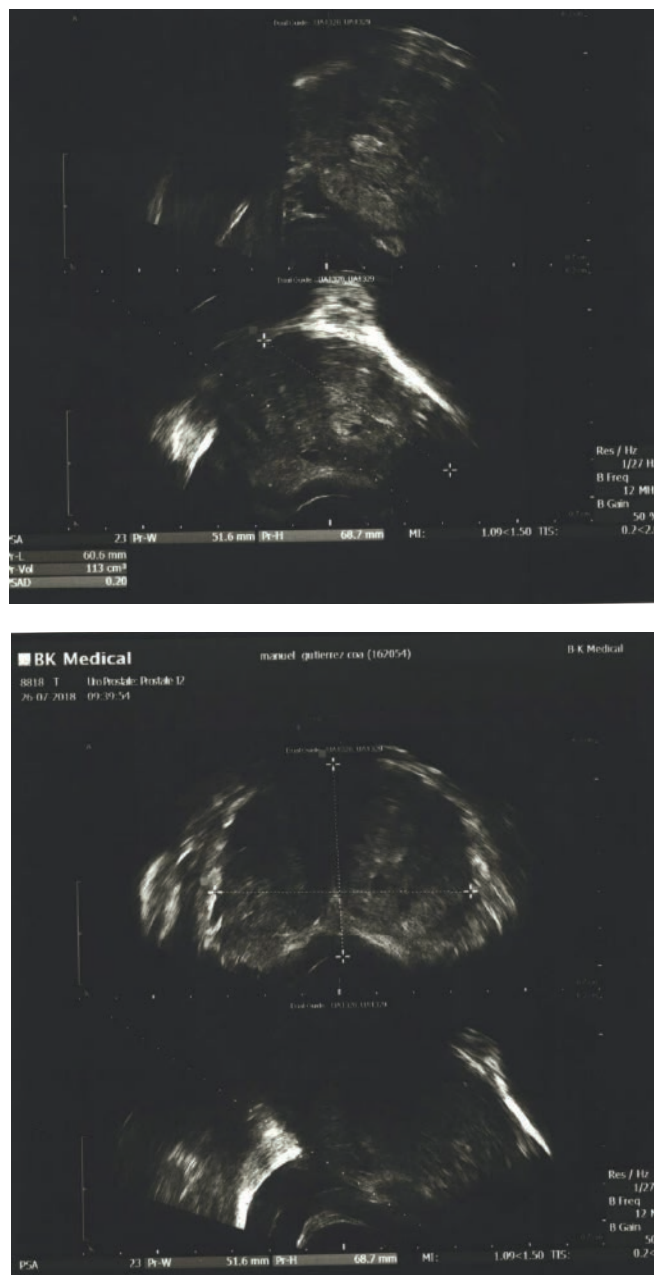


Figura 7. Ecografía transrectal de próstata para guiar el procedimiento ordinario de biopsia prostática transrectal (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Médica Adjunta Especialista de Urología en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Diagnóstico diferencial en los síntomas del tracto urinario inferior (STUI)

En varones de edad avanzada los STUI se suelen asociar a HBP, pero también puede deberse a una disfunción de la vejiga o a otras etiologías, como son: Infección urinaria (sistemática de orina y cultivo), litiasis, cáncer de vejiga, cáncer de próstata (PSA y TR), prostatitis crónica (clínica irritativa), hipertrofia del cuello vesical (pacientes jóvenes), estenosis de uretra (considerar los antecedentes de infección o traumatismo, realizar CUMS o uretrocistoscopia), uretritis, litiasis vesical (radiografía simple o ecografía, carcinoma de células transicionales vesical (citología de orina, ecografía), vejiga neurógena (realizar estudio urodinámico en casos de diabetes mellitus, lesión medular, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular y otras enfermedades neurológicas) [20].

2.6. TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son tres: aumentar el flujo urinario, disminuir los STUI y retrasar o prevenir la progresión de la enfermedad.

En el tratamiento de la HBP se emplean diversas clases de fármacos, como antagonistas alfa-adrenérgicos, inhibidores de la 5 α -reductasa (5-ARI), antimuscarínicos, fitoterápicos, combinaciones de fármacos y, desde hace poco tiempo, inhibidores de la fosfodiesterasa. La decisión de qué tratamiento escoger para la HBP es compleja y varía con el tiempo.

Espera vigilante

Recomendada en aquellos pacientes asintomáticos o con síntomas leves, con buena calidad de vida y sin aumento del tamaño prostático.

En este grupo de pacientes se puede prevenir o retrasar la aparición de los síntomas realizando cambios del estilo de vida y reforzando las medidas higiénico-dietéticas. Factores como la obesidad, síndrome metabólico, diabetes o la inactividad física, aumentan el riesgo de progresión/empeoramiento de los STUI/ HBP [11].

Tratamiento médico

Fitoterapia

Se indica ante síntomas leves - moderados, cuando los pacientes rechazan otro tratamiento,

para evitar los efectos adversos de otros fármacos o cuando se prefiere una alternativa natural. Los productos fitoterápicos son suplementos alimenticios derivados de plantas (generalmente extractos de raíces, semillas, cortezas o frutos) utilizados habitualmente por pacientes con HBP y STUI [11].

Palma enana americana (*Serenoa repens*).

Este agente procede de las bayas secas de la palma enana americana. Se utiliza ampliamente en Europa y es un tratamiento financiado habitualmente en Francia y Alemania [26, 27].

Cuatro efectos se han atribuido a la fitoterapia: El antiinflamatorio, el antiandrogénico, el proapoptótico y el alfa bloqueante. Estudios in vitro han demostrado que la *Serenoa repens* inhibe la biosíntesis de ciclooxigenasa y 5-lipoxigenasa, lo que apoya la teoría antiinflamatoria. Otros estudios han investigado el efecto antiandrogénico mediante una acción similar a los 5-ARI, bloqueando la producción de DHT. Se ha demostrado que el extracto IDS 89 de la palma enana americana inhibe la 5 α -reductasa de forma dosis dependiente en el epitelio y en el estroma de la HBP humana [26]. Se ha demostrado también que la *Serenoa repens* puede poseer capacidad bloqueante alfa adrenérgica. Estudios de metaanálisis han concluido que la *Serenoa repens* mejora los índices sintomáticos y el flujo urinario máximo de forma estadísticamente significativa, y reduce la nicturia en comparación con el placebo [27].

Otros productos utilizados como fitoterapia son: Ciruelo africano (*Pygeum africanum*); Hierba estrellada de Sudáfrica (*Hypoxis Rooperi*) [11].

Antagonistas alfa – adrenérgicos

Actúan sobre el componente dinámico de la obstrucción al flujo de salida de la orina en HBP, por su importante papel en la contracción del cuello vesical, la uretra y la próstata. Los α -bloqueantes no actúan sobre el volumen prostático ni previenen el crecimiento de la próstata. Al bloquear los receptores α -adrenérgicos se relaja la fibra muscular lisa y disminuye la resistencia uretral a la salida de la orina [23].

En la próstata abundan los receptores $\alpha 1$ y $\alpha 2$ – adrenérgicos. El 98 % de los adreno-receptores $\alpha 1$ se encuentran en los elementos estromales de la próstata y por ello se cree que son los que más influyen en el tono del músculo liso prostático.

Se ha demostrado que el bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 reduce el tono prostático y mejora los aspectos dinámicos del vaciado [28].

Están indicados como primera línea en el tratamiento de los STUI/HBP moderado o grave y con próstatas de menor tamaño (< 40cc), mejoran los STUI de forma significativa y precoz (desde la 1ª semana). No modifican las cifras de PSA, ni el volumen prostático y tampoco reducen el riesgo de RAO o la necesidad de cirugía a largo plazo [28].

La primera generación de agentes alfabloqueantes que se utilizó para el alivio de los síntomas de HPB fue la fenoxibenzamina. Su uso fue limitado debido a los efectos secundarios frecuentes, como síncope, hipotensión ortostática, taquicardia refleja, arritmias cardíacas y eyaculación retrógrada. En un intento por reducir los efectos secundarios se desarrollaron los agentes alfabloqueantes de segunda generación, como la

prazosina, terazosina, doxazosina, alfuzosina, más específicos para los receptores α_1 y con menor actividad a nivel de los receptores α_2 . Los antagonistas α_1 – adrenérgicos de tercera generación son la tamsulosina y la silodosina. Se consideran más selectivos de los receptores α_1 [11].

Los principales efectos secundarios son: cardiovasculares (hipotensión postural, mareos, palpitaciones, edema periférico, síncope). Sobre el sistema nervioso central (fatiga, astenia, cefalea, somnolencia), rinitis y trastornos eyaculatorios. Además, presenta un mayor riesgo de complicaciones durante la facoemulsificación de la catarata, derivadas del síndrome del iris flácido intraoperatorio (IFIS) [11, 23].

La elección del alfabloqueante debe individualizarse en función de la edad, comorbilidad del paciente, expectativas respecto a la función sexual, efectos secundarios, seguridad, rapidez de acción y tolerancia (Tabla 3) [23].

	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	DOSIS	EFECTOS SECUNDARIOS
ALFA BLOQUEANTE No uroselectivo	Doxazosina	2 mg 4 mg 4 mg, liberación controlada	4-8 mg/día Inicio 2 mg/día	Hipotensión ortostática. Síncope Cefalea, Rinitis, Congestión nasal
	Terazosina	2 mg 5 mg 10 mg	5-10 mg/día Inicio 1-2 mg/día	Hipotensión ortostática. Síncope Cefalea, Rinitis, Congestión nasal
ALFA BLOQUEANTE uroselectivo	Alfuzosina	2,5 mg 5 mg retard 10 mg	5 mg/12 h 10 mg/día	Astenia, Cefalea, Rinitis, Congestión nasal
	Tamsulosina	0,4 mg 0,4 mg OCAS	0,4 mg/día	Astenia, Cefalea, Dolor de espalda, Eyaculación retrógrada
	Silodosina	4 mg 8 mg	8 mg/día	Astenia, Eyaculación retrógrada

Tabla 3. Fármacos alfa-bloqueantes (Fuente [29])

Inhibidores de la 5 alfa-reductasa (5-ARI): Finasteride y dutasteride

Aún no se conoce a fondo los mecanismos exactos y las vías moleculares que conducen al desarrollo histológico de la HBP. Sin embargo, las teorías actuales afirman que la HBP es un proceso multifactorial que involucra interacciones

entre células prostáticas, sistema endocrino, sistema nervioso, herencia e influencias ambientales. Aunque no se conoce a la perfección las vías completas, se ha demostrado que uno de los factores que más contribuye al desarrollo de la HBP son las hormonas masculinas androgénicas testosterona y dihidrotestosterona (DHT) [23].

Finasterida y dutasterida disminuyen el volumen prostático un 18-28% a largo plazo (2-4 años), mejorando el componente obstructivo estático al flujo de salida vesical. En tratamientos superiores a un año, además, reducen en un 50% el riesgo de complicaciones como la retención aguda de orina y la necesidad de intervención quirúrgica. Tardan en ejercer su función entre 3-6 meses. Disminuyen el PSA en un 50%, lo cual hay que tener en consideración en el diagnóstico precoz del cáncer de próstata [23].

Están indicados en varones con próstatas aumentadas de tamaño (>40 cc para finasterida y a partir de los 30 cc para dutasterida) con sintomatología moderada – grave [23].

Sus principales efectos secundarios son la disfunción eréctil (5-7%), disminución de la libido (3%), disminución del volumen eyaculatorio o trastornos en la eyaculación (1,5-2%) y ginecomastia (1,3-3%) [23].

No se han encontrado diferencias en la eficacia del tratamiento entre finasterida y dutasterida [30].

Finasterida

La finasterida es un inhibidor competitivo de la isoenzima tipo 2 de 5α -reductasa. Disminuye el IPSS, mejora el flujo urinario máximo, disminuye en un 32% el volumen prostático, disminuye en un 57 % el riesgo de retención aguda de orina (RAO) y disminución en un 55% la necesidad de tratamiento quirúrgico de la HBP [31, 32]

Dutasterida

La dutasterida es un inhibidor dual de las isoenzimas tipo 1 y tipo 2 de la 5α -reductasa. Se ha demostrado que la dutasterida, al igual que la finasterida, suprime significativamente las concentraciones de DHT (> 90%) y se ha asociado a una disminución de los STUI provocados por la HBP. Se ha asociado una disminución significativa del volumen prostático (50%), aumento del flujo urinario máximo (30%), disminución del riesgo de RAO y disminución del riesgo de requerir cirugía por HBP en comparación con el placebo [33, 34]

Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos antimuscarínicos han demostrado eficacia para aliviar los síntomas de la vejiga hiperactiva, trastorno que se caracteriza

por polaquiuria, nicturia y urgencia miccional con o sin incontinencia de urgencia, que no se explique por otros factores o enfermedades. Estos síntomas resultan similares a los de llenado incluidos entre los STUI atribuibles a la obstrucción de la salida vesical. Históricamente, a pesar de la similitud entre ambos trastornos, los anticolinérgicos se consideraban contraindicados en los STUI atribuibles a la HBP, debido al posible riesgo de RAO [35].

Según los datos disponibles sobre el papel de los antimuscarínicos en el tratamiento con los síntomas de llenado en la HBP, no existe ningún consenso ni guía clínica [36].

Los estudios sobre antimuscarínicos en pacientes con STUI excluyen a aquellos pacientes con grados más altos de obstrucción, puesto de manifiesto por un residuo postmiccional elevado o un flujo urinario máximo bajo. En consecuencia, no se conoce el riesgo de RAO en pacientes con obstrucción de la salida vesical más intensa. Estudios recientes demuestran que cuando se añaden a tratamiento alfa bloqueante, la combinación logra una mejoría significativa de los síntomas miccionales. Esta clase de fármacos podría ser útil como complemento al tratamiento alfa bloqueante en pacientes que siguen presentando síntomas de llenado [37].

Inhibidores de la fosfodiesterasa (IPDE-5)

Entre el 50-70% de los varones con HBP pueden sufrir algún grado de disfunción eréctil (DE), además la convivencia de los STUI y DE aumenta con la edad [23].

Este tratamiento está indicado en varones más jóvenes, con menor índice de masa corporal y sintomatología más grave y en los casos de STUI/HBP asociados a la DE [38].

Los efectos adversos más significativos son la cefalea, dolor de espalda, rubor facial y dispepsia. Su uso está contraindicado en pacientes con accidentes isquémicos recientes (IAM, ACVA), hipotensión, tensión arterial mal controlada, insuficiencia renal y/o hepática significativa, neuropatía óptica isquémica anterior, pacientes tratados con nitratos y en tratados con alfabloqueantes menos uroselectivos [23].

Tadalafilo en pauta de 5 mg/día, ha recibido la autorización para el tratamiento de los signos y síntomas de la HBP en varones adultos con o sin disfunción DE [23].

Tratamiento combinado: alfabloqueante e inhibidor de la 5 α -reductasa

Se considera que los alfabloqueantes y los 5-ARI combaten, respectivamente, los componentes dinámico y estático de la enfermedad. Se ha demostrado que el tratamiento combinado que es más eficaz que el tratamiento de cada uno de los fármacos en monoterapia [39, 40]

Se usan en tratamientos a largo plazo (4 -7 años), en pacientes con STUI/HBP moderados a graves con otros factores de riesgo de progresión clínica: volumen prostático moderado/grande (≥ 30 -40 cc medido por ecografía o \geq II/ IV por TR) y PSA $\geq 1,5$ ng/ml [23]. Los efectos adversos son más frecuentes durante la terapia combinada, aunque no existe una mayor tasa de abandono [39, 40].

Tratamiento combinado: antimuscarínicos y alfabloqueantes

Estudios epidemiológicos confirman la frecuente coexistencia entre vejiga hiperactiva (VH) y obstrucción secundaria del tracto urinario por HBP (48-68% de los casos), presentando STUI superpuestos. Se debe descartar una obstrucción significativa que pueda descompensarse con este tratamiento [41, 42].

La combinación de solifenacina/tamsulosina 6/0,4 mg está autorizada para el tratamiento de los síntomas de llenado de moderados a graves

(urgencia, aumento de la frecuencia miccional) y de los síntomas de vaciado asociados a la HBP en hombres que no están respondiendo adecuadamente al tratamiento con monoterapia [23].

Se trata de una combinación bien tolerada, aunque la sequedad bucal aparece en un 8%, y se debe controlar la evolución del RPM [23].

Seguimiento después del tratamiento médico

Los pacientes que carezcan de criterios quirúrgicos deben ser seguidos en Atención Primaria. El primer control se realiza al mes de haber indicado el tratamiento, para valorar tolerancia y o los efectos adversos. Posteriormente se realizarán controles a los 6-12 meses con anamnesis (IPSS) + PSA + tacto rectal. Valorar la realización de una ecografía según la evolución del paciente [11].

Tratamiento quirúrgico

Indicado cuando fallan los fármacos o aparecen complicaciones [43]:

- IPSS grave (≥ 20) con mala calidad de vida que no mejora con tratamiento médico.
- Ecografía que indica la existencia de uropatía obstructiva.
- Complicaciones: urolitiasis, divertículos, uropatía obstructiva, residuo postmiccional >150 ml, RAO, signos de retención crónica de orina (Figura 8).



Figura 8. Pieza de adenomectomía prostática extraída por técnica transvesical de Freyer (superior) y litiasis vesicales como complicación del cuadro obstructivo crónico (abajo). (Fuente: Archivo personal de la Dra Andrea Noya Mourullo, Médica Interno Residente de Urología en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Los varones mayores de 60 años con próstatas mayores de 30 cc y STUI tienen una probabilidad del 39% de ser sometidos a cirugía por HBP.

Resección transuretral de próstata (RTUP)

Indicada en próstatas de volumen entre 30 y 80 cc, aunque el límite superior no está establecido [43].

La resección transuretral de próstata es el tratamiento quirúrgico de referencia de los STUI debidos a HBP. A lo largo de los últimos años, el tratamiento médico y la aparición de la ablación prostática ambulatoria de la HBP han modificado el panorama terapéutico de los hombres con STUI. La eficacia y la morbilidad de los nuevos tratamientos quirúrgicos mínimamente invasivos se suele comparar con datos de la RTUP de los años 60 y 70. Los avances tecnológicos en iluminación, diseño de los resectoscopios, lentes, cuidados anestésicos y técnica quirúrgica han mejorado enormemente la eficacia, morbilidad y mortalidad de la RTUP moderna [43].

La aparición de la RTUP con energía bipolar ha supuesto un gran avance ya que permite solventar las complicaciones derivadas del síndrome de resección transuretral, ya que esta se lleva a cabo en solución salina normal. Si bien los resultados funcionales entre ambas modalidades son similares, la RTUP bipolar es preferible por el perfil de seguridad perioperatorio más favorable [44].

Las indicaciones de la RTUP son: retención aguda de orina, litiasis vesical, la azoemia postrenal secundaria obstrucción de la salida vesical y la macrohematuria refractaria por un gran adenoma [43, 44].

La mortalidad del 0,10 – 0,20% [45]. Tasa de transfusión de sangre del 2,9%. Riesgo del síndrome de la resección transuretral del 1,4%. Morbilidad general del 11,1%. Las complicaciones más frecuentes son la retención urinaria (5,8%) y la infección del tracto urinario (3,6%). La morbilidad postoperatoria se correlaciona con el tiempo de resección superior a los 90 minutos, el tamaño de la glándula mayor a 45 gramos, la retención aguda de orina y la edad mayor de 80 años. Los pacientes obstruidos sometidos a RTUP tras braquiterapia o radioterapia presentan un riesgo de incontinencia mucho mayor que la población general. Alrededor del 75 % de los pacientes experimentan eyaculación retrógrada

después de la RTUP. Dado el contexto médico legal actual, resulta prudente alertar claramente a todo paciente sometido a RTUP del alto riesgo de eyaculación retrógrada y de las consecuencias para la fertilidad y la función sexual. Se ha comunicado una incidencia de disfunción eréctil de nueva aparición tras la RTUP del 12% [46, 47].

Prostatectomía simple abierta

La prostatectomía abierta es el tratamiento quirúrgico más antiguo para los STUI de moderados a severos secundarios a los STUI. Aunque tradicionalmente se creía que era preferible tratar las glándulas mayores de 100 gramos mediante prostatectomía abierta y no mediante RTUP, muchos reseccionistas ponen en duda este límite. La prostatectomía abierta resultar atractiva para tratar glándulas grandes con patología asociada que pueda corregirse simultáneamente (cálculos vesicales, divertículos vesicales, lóbulos medios muy prominentes). La prostatectomía simple abierta también puede ser más útil que la RTUP en glándulas grandes, con estenosis uretral asociada, con espondilitis anquilosante que impida la flexión de la cabeza y con hernia inguinal concurrente [11]. Aunque, la aparición de técnicas de enucleación endoscópica están dejando en un segundo plano este tipo de intervenciones ya que su perfil de seguridad es mayor, por lo que la prostatectomía abierta se podría ofrecer en ausencia de disponibilidad de medios para la realización de la enucleación endoscópica para tratar los STUI de moderados a severos en hombres con un tamaño prostático > 100 gramos [48].

La indicación fundamental viene dada por el volumen glandular, en principio serían las próstatas con volumen superior a 60 – 100 gramos, según donde se establezca el límite del abordaje transuretral [9]. Otras indicaciones serían:

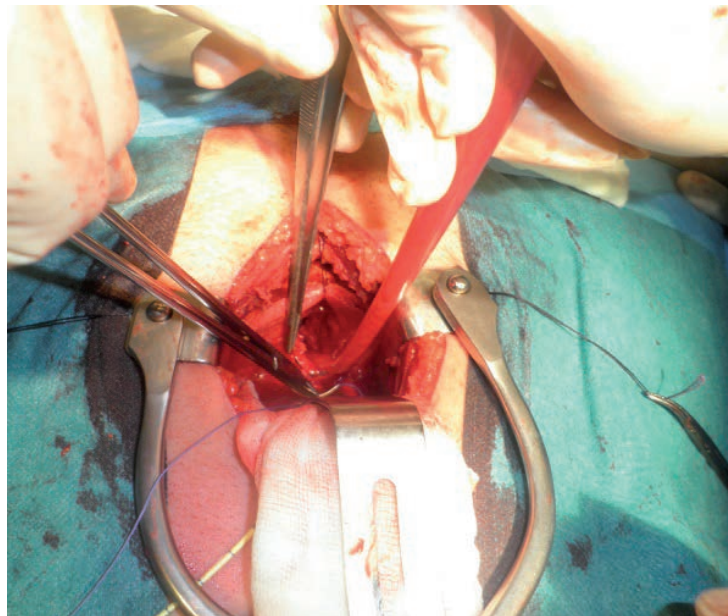
- Necesidad de tratamiento de patologías concomitantes (grandes cálculos vesicales, hernia inguinal).
- Estenosis de uretra.
- Grandes divertículos vesicales.
- Limitación de la movilidad del paciente que impide su colaboración en posición endoscópica (espondilitis anquilopoyética, artrodesis caderas, etc.).

La elección de la vía retropúbica o suprapúbica (transvesical) sigue siendo controvertida y depende de cada cirujano y de su formación. El

abordaje suprapúbico es el preferido por la mayoría cuando existe un lóbulo medio muy grande, litiasis o divertículos vesicales que requieran reparación (Figuras 9-11).

La técnica retropúbica transcapsular ofrece una mejor visión del adenoma y de la celda una vez enucleado y, por tanto, un mejor control de

la hemostasia. También preservaría mejor la continencia al poder controlar la sección de la uretra prostática. Sin embargo, en estudios que comparan los resultados del abordaje retropúbico transcapsular frente a la adenomectomía transvesical, no se han corroborado las supuestas ventajas de un procedimiento sobre el otro [49, 50]



Figuras 9 y 10. Procedimiento de adenomectomía prostática transvesical tipo Freyer Cirujanos: Dr. D. Ángel Gil Vicente y Dra. D^a. Bárbara Padilla Fernández (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Médica Adjunta Especialista de Urología en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

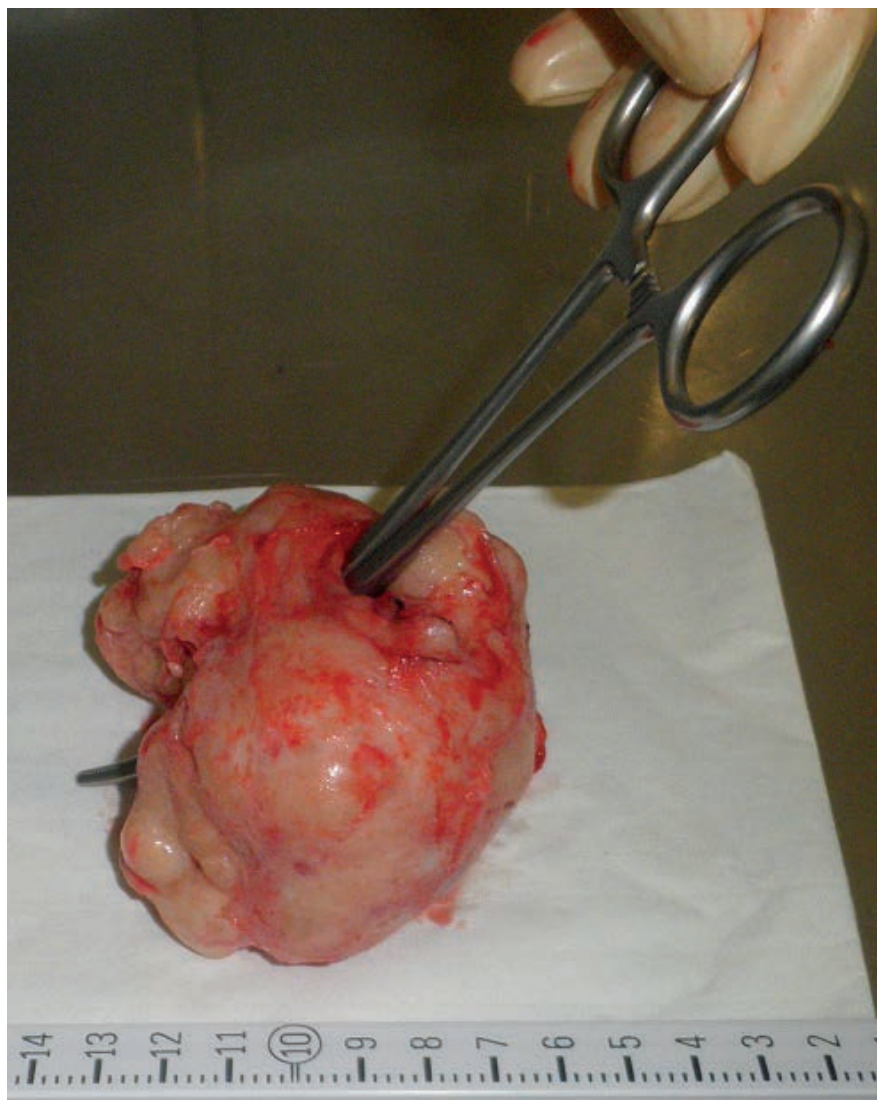


Figura 11. Pieza de adenomectomía prostática transvesical. Se ha colocado pinza de Kocher en el trayecto de la uretra prostática (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Médica Adjunta Especialista de Urología en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

El abordaje suprapúbico transvesical (Freyer 1900) tiene la ventaja de la mejor visualización del cuello vesical y de los meatos ureterales. Estaría indicado en adenomas con grandes lóbulos medios, en pacientes con grandes divertículos vesicales, grandes cálculos vesicales y en obesos (Figuras 8, 9 y 10) [9].

Tratamientos con láser de la próstata

Los tratamientos con láser se han desarrollado en los últimos quince años como alternativa a la RTUP. La creciente demanda de un

procedimiento mínimamente invasivo para aliviar los síntomas del tracto urinario inferior con mayor eficacia y menos efectos secundarios ha propiciado la introducción de diversos láseres.

Enucleación con láser holmio (HoLEP)

El láser holmio: itrio-aluminio (Ho: YAG) (longitud de onda de 2.140 nm) es un láser pulsado de estado sólido que es absorbido por el agua y los tejidos que contienen agua. La coagulación del tejido y la necrosis se limitan a 3-4 mm, que es suficiente para obtener una hemostasia adecuada

[51]. Está indicado en hombres con STUI moderados a severos como alternativa a la RTUP o la prostatectomía abierta [48].

Los ensayos controlados aleatorios indican que HoLEP es tan eficaz como la prostatectomía abierta para mejorar la micción en próstatas grandes [52], con una mejora similar con respecto a Q max, puntaje IPSS y tasas de reoperación después de cinco años [53]. Pero es superior a la técnica abierta para pérdida de sangre, duración de cateterismo y tiempo de hospitalización [52].

En comparación con la RTUP el HoLEP tiene un tiempo de cateterización y estancia hospitalaria más cortos, una pérdida de sangre reducida y menos transfusiones de sangre, pero un tiempo de operación más largo en comparación con la RTUP [54].

La enucleación con láser de holmio de la próstata se ha realizado de forma segura en pacientes que usan medicamentos anticoagulantes y / o antiplaquetarios [55]. HoLEP requiere experiencia y habilidades endoscópicas relevantes. La experiencia del cirujano fue el factor más importante que afectó la aparición general de complicaciones [56].

Foto vaporización prostática con láser verde (Greenlight KTP/LBO)

La energía láser es absorbida por la hemoglobina, pero no por el agua. La vaporización conduce a la eliminación inmediata del tejido prostático [48]. Existen varios tipos de láseres como el láser KTP (potasio-titanilo- fosfato) o «GreenLight PV» o láser LBO (triborato de litio) o «GreenLight High Performance System (HPS) [11], que difieren no solo en la potencia de salida máxima, sino más significativamente en el diseño de fibra y la interacción de tejido de energía asociada de cada uno [48]. Se han realizado varios estudios para comparar la efectividad de los distintos láseres con los resultados de la RTUP sin demostrar diferencias significativas en los parámetros funcionales y sintomáticos entre ambas técnicas [57, 58]. Sí se demostró que la vaporización prostática con láser XPS de 180 W es superior a la RTUP en términos de tiempo de cateterización, duración de la estancia hospitalaria y tiempo de recuperación [59]. Además, demostró una mayor seguridad intraoperatoria con respecto a las propiedades hemostáticas en comparación con la

RTUP [48]. Sin embargo, el tiempo quirúrgico y el riesgo de reintervención son mayores con el tratamiento mediante láser [48]. Por lo que esta técnica puede plantearse como una alternativa a la RTUP en el tratamiento de hombres con STUI moderados a severos con volúmenes prostáticos entre 30-80 gramos [48].

Otros tipos de láseres

Se trata de láseres menos usados en la práctica clínica y por tanto con menos experiencia y estudios realizados sobre ellos.

Láser de diodo:

Los láseres de diodo con una longitud de onda de 940, 980, 1,318 y 1,470 nm (dependiendo del semiconductor utilizado) se comercializan para vaporización y enucleación. Solo unos pocos han sido evaluados en ensayos clínicos. Los resultados a corto plazo son comparables a los de la RTUP por lo que podría ser una alternativa de tratamiento en los pacientes con STUI moderados a severos con volúmenes prostáticos hasta 80 gramos [60].

Tulio: láser de itrio-aluminio-granate (Tm: YAG):

El láser Tm: YAG, se emite en una longitud de onda entre 1.940 y 2.013 nm en modo de onda continua [60]. Las diferentes aplicaciones, van desde la vaporización (ThuVAP), la vaporesección (ThuVARP) y la enucleación (vapoenucleación de ThuVEP) [61]. Los ensayos realizados de estas tres aplicaciones demuestran que el uso del láser Tm: YAG presenta una alta seguridad intraoperatoria respecto a las propiedades hemostáticas en comparación con la RTUP y que los parámetros perioperatorios como el tiempo de cateterización y la estancia hospitalaria están a favor de los láseres de tulio [48].

Otros tratamientos quirúrgicos

Lift uretral prostático:

Se basa en el levantamiento uretral prostático (PUL) representa un nuevo enfoque mínimamente invasivo bajo anestesia local o general. Los lóbulos laterales invasores se comprimen mediante pequeños implantes permanentes basados en suturas administrados bajo guía cistoscópica (Urolift®), lo que da como resultado una abertura

de la uretra prostática que deja un canal anterior continuo a través de la fosa prostática que se extiende desde el cuello de la vejiga hasta el verumontanum [48]. Sus resultados a largo plazo son inferiores a la RTUP, pero presentan una baja incidencia de efectos secundarios sexuales [62]. Se puede ofrecer como alternativa de tratamiento en hombres que quieren preservar la función eyaculatoria con próstatas < 70 gramos y sin lóbulo medio [48].

Prostatectomía simple mínimamente invasiva:

Se incluye la prostatectomía simple laparoscópica y asistida por robot. Estas técnicas son factibles en hombres con tamaños de próstata >80 gramos que necesitan tratamiento quirúrgico; sin embargo, se necesitan ensayos que apoyen estas técnicas para su estandarización [48].

Ablación con agua y vaporización con agua:

La ablación con agua (sistema Aquablation) utiliza el principio de hidro-dissección para extirpar el parénquima prostático mientras evita estructuras colágenas como los vasos sanguíneos y la cápsula quirúrgica. Una corriente salina de alta velocidad dirigida hacia el tejido prostático sin la generación de energía térmica bajo la guía de ultrasonido transrectal en tiempo real. Una vez completada la ablación, la hemostasia se realiza con un catéter con balón Foley en tracción ligera o diatermia o láser de baja potencia si es necesario [63].

La vaporización con agua (sistema Rezum) utiliza energía de radiofrecuencia para crear energía térmica en forma de vapor de agua, que a su vez deposita la energía térmica almacenada cuando la fase de vapor cambia a líquido al contacto con la célula. El vapor se dispersa a través de los intersticios de los tejidos y libera energía térmica almacenada en el tejido prostático, lo que afecta la necrosis celular [48].

En ambos casos se necesitan ensayos para conocer la falta de datos de seguimiento a largo plazo.

Embolización arterial prostática:

Se puede realizar como un procedimiento de día bajo anestesia local con acceso a través de las arterias femorales o radiales [64]. Es menos efectiva que la RTUP para mejorar los síntomas y los

parámetros urodinámicos, como la velocidad de flujo [48]. Se puede ofrecer la embolización de la arteria prostática a hombres con STUI moderados a severos que deseen considerar opciones de tratamiento mínimamente invasivas y aceptar resultados objetivos menos óptimos en comparación con la resección transuretral de la próstata [48].

Seguimiento después del tratamiento quirúrgico

Los pacientes después de la cirugía de próstata deben ser revisados a las cuatro seis semanas después de la retirada de la sonda vesical para evaluar la respuesta al tratamiento y los eventos adversos. Si los pacientes tienen mejoría clínica y no presentan eventos adversos, no es necesaria una nueva evaluación. Se recomiendan las siguientes pruebas en la visita de seguimiento después de cuatro a seis semanas: IPSS, uroflujometría y volumen de residuo urinario postmiccional [48].

ANEXO ABREVIATURAS

5-ARI: inhibidores de la 5 alfa reductasa
 DE: disfunción eréctil
 DHT: dihidrotestosterona
 EEUU: Estados Unidos
 Greenlight KTP/LBO: Fotovaporización prostática con láser verde
 HBP: hiperplasia prostática benigna
 Ho: YAG: láser holmio: itrio-aluminio
 HoLEP: Enucleación con láser holmio
 IPDE-5: Inhibidores de la fosfodiesterasa
 IPSS: Baremo Internacional de sintomatología prostática
 OMS: organización Mundial de la Salud
 PSA: antígenos prostático específico
 PUL: levantamiento uretral prostático
 RAO: retención aguda de orina
 RMNm: resonancia magnética nuclear multiparamétrica.
 Rs: receptores
 RTUP: resección transuretral de próstata
 STUI: síntomas del tracto urinario inferior
 ThuVAP: vaporización
 ThuVAP: vaporesección
 Tm: YAG: Tulio: láser de itrio-aluminio-granate
 TR: tacto rectal
 TSA: tejidos sexuales accesorios
 UIV: urografía intravenosa
 VH: vejiga hiperactiva

BIBLIOGRAFÍA

1. Coffey, D., *Biología molecular, Endocrinología y Fisiología de la próstata y las vesículas seminales.*, in *Campbell Urología*, A. Wein, et al., Editors. 2008, Medica Panamericana. p. 217.
2. Saíz Carrero, A., [*Historical flashes on prostatic symptoms and urinary retention*]. *Arch Esp Urol*, 2005. **58**(2): p. 95-108.
3. Hermabessière, J. and J. Taillandier, *Physiologie de la prostate*. *Encycl Med Chir. Néphrologie-Urologie*, 1993: p. 18-500.
4. Bastien, L., et al., *Hiperplasia benigna de la próstata*. EMC-Urología, 2012. **44**(1): p. 1-14.
5. Hald, T., et al. *Anatomy and aetiology of micturition disorders in old people and the role in this pathology*. in *The International Consultation on Benign Prostatic Hyperplasia (BPH)*, Paris. 1991.
6. Madersbacher, S., et al., *EAU 2004 guidelines on assessment, therapy and follow-up of men with lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction (BPH guidelines)*. *European urology*, 2004. **46**(5): p. 547-554.
7. Andriole, G.L., et al., *Effect of the dual 5alpha-reductase inhibitor dutasteride on markers of tumor regression in prostate cancer*. *J Urol*, 2004. **172**(3): p. 915-9.
8. Andriole, G.L., et al., *The effect of increasing doses of saw palmetto fruit extract on serum prostate specific antigen: analysis of the CAMUS randomized trial*. *J Urol*, 2013. **189**(2): p. 486-92.
9. Salinas-Casado, J., C. Fernando-Pérez, and J. Moreno-Sierra, *Hiperplasia Benigna de Próstata. Epidemiología de la Hiperplasia Benigna de Próstata.*, in *Guías Prácticas en Urología*. 2011: Madrid. p. 33-34.
10. Boyle, P., et al., *The prevalence of male urinary incontinence in four centres: the UREPIK study*. *BJU Int*, 2003. **92**(9): p. 943-7.
11. Bushman, W., *Hiperplasia prostática benigna y síntomas de las vías urinarias inferiores*. *Uro Clin N Am*, 2009. **36**(1): p. 406.
12. Alonso-Prieto, M., N. Perez-Romero, and A. Silmi-Moyano, *Hiperplasia benigna de próstata*, in *Libro del Residente de Urología*, J. Castiñeiras, Editor. 2007, ENE Publicidad: Madrid. p. 993-1011.
13. Barry, M.J., et al., *The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. The Measurement Committee of the American Urological Association*. *J Urol*, 1992. **148**(5): p. 1549-57; discussion 1564.
14. Rodríguez-Reina, G., et al., *Hiperplasia benigna de próstata*. *Medicine*. 2011. **10**: p. 5628-41.
15. Hansen, B.J., et al., *Validation of the self-administered Danish Prostatic Symptom Score (DAN-PSS-1) system for use in benign prostatic hyperplasia*. *Br J Urol*, 1995. **76**(4): p. 451-8.
16. Laguna, P., *Nuevos conceptos en la epidemiología y en patofisiología de los síntomas de tracto urinario inferior. Categorización de los síntomas urinarios.*, in *AMC Meeting*. 2011: Amsterdam. p. 8.
17. Blasco Valle, M., A. Timón García, and V. Lázaro Muñoz, *Abordaje de la hiperplasia benigna de próstata: Actuación Atención Primaria-Especializada*. Medifam, 2003. **13**: p. 13-22.
18. Spuru-Barnoui, O., et al., *Uso y Abuso del PSA: Guía orientativa para Atención Primaria. PSA como herramienta de diagnóstico precoz*. Cuadernos de Urología. Temas de formación continuada para médicos de Atención Primaria., 2011. **59**(2): p. 15-16.
19. Denis, L., et al. *Recommendations of the International Scientific Committee: The evaluation and treatment of lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic obstruction*. in *4th International Consultation on BPH*. 1998. Plymouth: Plymbridge Distributors Ltd.
20. Villavicencio, H., et al., *Abordaje diagnóstico y terapéutico de la hiperplasia benigna de próstata: mesa redonda*, ed. H. Villavicencio. Vol. 3. 2006: Pro-fármaco.2. 35-37.
21. Bratt, O., *Hereditary prostate cancer: clinical aspects*. *J Urol*, 2002. **168**(3): p. 906-13.
22. Johns, L.E. and R.S. Houlston, *A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk*. *BJU Int*, 2003. **91**(9): p. 789-94.
23. Brenes, F., et al., *Criterios de derivación en hiperplasia benigna de próstata para Atención Primaria*. 2015: Madrid.
24. Johnson, D.C., et al., *Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging*. *Eur Urol*, 2019. **75**(5): p. 712-720.
25. Ahdoon, M., et al., *MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis*. *N Engl J Med*, 2020. **382**(10): p. 917-928.
26. Weisser, H., et al., *Effects of the sabal serrulata extract IDS 89 and its subfractions on 5 alpha-reductase activity in human benign prostatic hyperplasia*. *Prostate*, 1996. **28**(5): p. 300-6.
27. Goepel, M., et al., *Do saw palmetto extracts block human alpha1-adrenoceptor subtypes in vivo?* *Prostate*, 2001. **46**(3): p. 226-32.
28. Roehrborn, C.G., *BPH progression: concept and key learning from MTOPS, ALTESS, COMBAT, and ALF-ONE*. *BJU Int*, 2008. **101 Suppl 3**: p. 17-21.
29. Asociación-Española-de-Urología, A., et al., *Consenso sobre el manejo de la Hiperplasia Prostática Benigna (HBP)*. 2011.

30. Naslund, M.J. and M. Miner, *A review of the clinical efficacy and safety of 5alpha-reductase inhibitors for the enlarged prostate*. Clin Ther, 2007. **29**(1): p. 17-25.
31. Kirby, R.S., et al., *Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial*. Urology, 2003. **61**(1): p. 119-26.
32. McConnell, J.D., et al., *The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia*. N Engl J Med, 2003. **349**(25): p. 2387-98.
33. Roehrborn, C.G., et al., *The effects of dutasteride, tamsulosin and combination therapy on lower urinary tract symptoms in men with benign prostatic hyperplasia and prostatic enlargement: 2-year results from the CombAT study*. J Urol, 2008. **179**(2): p. 616-21; discussion 621.
34. Gittelman, M., et al., *Dutasteride improves objective and subjective disease measures in men with benign prostatic hyperplasia and modest or severe prostate enlargement*. J Urol, 2006. **176**(3): p. 1045-50; discussion 1050.
35. Herschorn, S., et al., *Efficacy and tolerability of fesoterodine in men with overactive bladder: a pooled analysis of 2 phase III studies*. Urology, 2010. **75**(5): p. 1149-55.
36. Chapple, C.R. and C.G. Roehrborn, *A shifted paradigm for the further understanding, evaluation, and treatment of lower urinary tract symptoms in men: focus on the bladder*. Eur Urol, 2006. **49**(4): p. 651-8.
37. Abrams, P., et al., *Safety and tolerability of tolterodine for the treatment of overactive bladder in men with bladder outlet obstruction*. J Urol, 2006. **175**(3 Pt 1): p. 999-1004; discussion 1004.
38. Porst, H., et al., *Effects of tadalafil on lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia and on erectile dysfunction in sexually active men with both conditions: analyses of pooled data from four randomized, placebo-controlled tadalafil clinical studies*. J Sex Med, 2013. **10**(8): p. 2044-52.
39. Walker, A., et al., *Cost-effectiveness of single-dose tamsulosin and dutasteride combination therapy compared with tamsulosin monotherapy in patients with benign prostatic hyperplasia in the UK*. BJU Int, 2013. **112**(5): p. 638-46.
40. Keating, G.M., *Dutasteride/tamsulosin: in benign prostatic hyperplasia*. Drugs Aging, 2012. **29**(5): p. 405-19.
41. Kaplan, S.A., *[The role of muscarinic receptor antagonists in the treatment of men with lower urinary tract symptoms secondary to BPH]*. Actas Urol Esp, 2007. **31**(2): p. 86-91.
42. Lin, V.C., C.H. Liao, and H.C. Kuo, *Progression of lower urinary tract symptoms after discontinuation of 1 medication from 2-year combined alpha-blocker and 5-alpha-reductase inhibitor therapy for benign prostatic hyperplasia in men—a randomized multicenter study*. Urology, 2014. **83**(2): p. 416-21.
43. Yu, X., et al., *Practice patterns in benign prostatic hyperplasia surgical therapy: the dramatic increase in minimally invasive technologies*. J Urol, 2008. **180**(1): p. 241-5; discussion 245.
44. Mamoulakis, C., D.T. Ubbink, and J.J. de la Rosette, *Bipolar versus monopolar transurethral resection of the prostate: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Eur Urol, 2009. **56**(5): p. 798-809.
45. Mebust, W., et al., *Transurethral prostatectomy: immediate and postoperative complications. Cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,855 patients*. J Urol, 1989. **141**: p. 243-7.
46. Madersbacher, S. and M. Marberger, *Is transurethral resection of the prostate still justified?* BJU Int, 1999. **83**(3): p. 227-37.
47. Wasson, J.H., et al., *A comparison of transurethral surgery with watchful waiting for moderate symptoms of benign prostatic hyperplasia. The Veterans Affairs Cooperative Study Group on Transurethral Resection of the Prostate*. N Engl J Med, 1995. **332**(2): p. 75-9.
48. Urology-Guidelines, E.-A.-o., *Management of non-neurogenic male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS)*. 2016.
49. Lorenzo-Gómez, M., et al., *Urinary incontinence and functional results after open prostatectomy with Freyer and Millin techniques.*, in *42nd Annual Meeting of the International Continence Society (ICS). Pekín. China.*, I.C.S. (ICS), Editor. 2012, International Continence Society (ICS): Pekín. China.
50. Salvatierra-Pérez, C., et al., *Resultados funcionales y en incontinencia urinaria en pacientes intervenidos de adenoma prostático mediante técnicas de Freyer, Millin o resección transuretral.*, in *LXXVIII Congreso Nacional de la Asociación Española de Urología.*, A.E.d. Urología., Editor. 2013, Asociación Española de Urología.: Granada. España.
51. Gilling, P.J., et al., *Combination holmium and Nd:YAG laser ablation of the prostate: initial clinical experience*. J Endourol, 1995. **9**(2): p. 151-3.
52. Kuntz, R.M., K. Lehrich, and S.A. Ahyai, *Holmium laser enucleation of the prostate versus open prostatectomy for prostates greater than 100 grams: 5-year follow-up results of a randomised clinical trial*. Eur Urol, 2008. **53**(1): p. 160-6.

53. Cornu, J.N., et al., *A Systematic Review and Meta-analysis of Functional Outcomes and Complications Following Transurethral Procedures for Lower Urinary Tract Symptoms Resulting from Benign Prostatic Obstruction: An Update*. Eur Urol, 2015. **67**(6): p. 1066-1096.
54. Tan, A., et al., *Meta-analysis of holmium laser enucleation versus transurethral resection of the prostate for symptomatic prostatic obstruction*. Br J Surg, 2007. **94**(10): p. 1201-8.
55. El Tayeb, M.M., et al., *Holmium Laser Enucleation of the Prostate in Patients Requiring Anticoagulation*. J Endourol, 2016. **30**(7): p. 805-9.
56. Elzayat, E.A. and M.M. Elhilali, *Holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): long-term results, reoperation rate, and possible impact of the learning curve*. Eur Urol, 2007. **52**(5): p. 1465-71.
57. Thangasamy, I.A., et al., *Photoselective vaporisation of the prostate using 80-W and 120-W laser versus transurethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia: a systematic review with meta-analysis from 2002 to 2012*. Eur Urol, 2012. **62**(2): p. 315-23.
58. Zhou, Y., et al., *Greenlight high-performance system (HPS) 120-W laser vaporization versus transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a meta-analysis of the published results of randomized controlled trials*. Lasers Med Sci, 2016. **31**(3): p. 485-95.
59. Thomas, J.A., et al., *A Multicenter Randomized Noninferiority Trial Comparing GreenLight-XPS Laser Vaporization of the Prostate and Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Benign Prostatic Obstruction: Two-yr Outcomes of the GO-LIATH Study*. Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 94-102.
60. Bach, T., et al., *Laser treatment of benign prostatic obstruction: basics and physical differences*. Eur Urol, 2012. **61**(2): p. 317-25.
61. Bach, T., et al., *Feasibility and efficacy of Thulium:-YAG laser enucleation (VapoEnucleation) of the prostate*. World J Urol, 2009. **27**(4): p. 541-5.
62. Woo, H.H., et al., *Preservation of sexual function with the prostatic urethral lift: a novel treatment for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia*. J Sex Med, 2012. **9**(2): p. 568-75.
63. MacRae, C. and P. Gilling, *How I do it: Aquablation of the prostate using the AQUABEAM system*. Can J Urol, 2016. **23**(6): p. 8590-8593.
64. Abt, D., et al., *Comparison of prostatic artery embolisation (PAE) versus transurethral resection of the prostate (TURP) for benign prostatic hyperplasia: randomised, open label, non-inferiority trial*. Bmj, 2018. **361**: p. k2338.

CAPÍTULO 16

INCONTINENCIA URINARIA

Dra. D^a. ANA GÓMEZ GARCÍA

Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca
Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria
del Sistema Sanitario de Castilla y León (Sacyl).

Médico de Atención Primaria y Responsable de Salud Pública Centro de Salud Alba de Tormes.

Dr. D. JOSÉ ANTONIO MIRÓN CANELO

Doctor en Medicina por la Universidad de Salamanca
Profesor Titular del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública
de la Universidad de Salamanca

Dra. D^a. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ

Médico Adjunto Especialista en Urología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Profesora Contratado Doctor del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca

1. DEFINICIÓN

La incontinencia urinaria (IU) se define como el escape de orina involuntario manifestado por parte del paciente [1].

Previamente, la Sociedad Internacional de Continencia (ICS) la definía como la pérdida involuntaria de orina objetivamente demostrable y de tal magnitud que causara un problema social o higiénico [2].

La incontinencia de orina se puede clasificar según su origen, su duración, la clínica predominante o la intensidad [3].

- IU de esfuerzo (IUE) supone el 10-39% y se define como fuga involuntaria de orina motivada por un esfuerzo físico (como la tos o el estornudo), lo que provocará un aumento de la presión abdominal. Sus causas fundamentales son la hipermovilidad uretral o la deficiencia esfinteriana intrínseca [2][3].

- IU de urgencia (IUU). Clásicamente se ha considerado causada por hiperactividad o inestabilidad vesical producida por inestabilidad motora o sensorial del detrusor, también llamada

vejiga hiperactiva (VH) supone el 1-7%, se define como la fuga involuntaria de orina acompañada, o precedida inmediatamente, de urgencia. Se considera urgencia el deseo imperioso de orinar que es difícil de diferir. La vejiga hiperactiva se caracteriza por urgencia miccional aislada o en combinación con otros síntomas, como incontinencia de urgencia, aumento de la frecuencia miccional y nocturia y que estos síntomas no se expliquen por otra patología o condición. No siempre las contracciones involuntarias detectadas en el estudio urodinámico se acompañan de síntomas y no siempre en los casos de urgencia se encuentran ondas no inhibidas del detrusor en el estudio urodinámico [2][3]

- IU mixta (IUM), que representa el 7-25%, es la pérdida involuntaria de orina asociada tanto a urgencia como a esfuerzos [2][3].

- Incontinencia urinaria por rebosamiento. Se manifiesta como un goteo continuo como consecuencia de un vaciado incompleto de la vejiga, variando en su sintomatología dependiendo de la causa que lo origina. Este tipo de incontinencia se produce por una obstrucción mecánica

o funcional a la salida de la orina, con un aumento del volumen postmiccional y una vejiga sobredistendida o bien por hipoactividad del detrusor en relación con la afectación de musculo liso, fibrosis, neuropatía [2][3].

Según su duración puede ser [4].

- Transitoria, cuando es limitada en el tiempo. (delirium, drogas, inflamación, infección, impactación fecal)

- Establecida si no desaparece antes de las 4 semanas desde su inicio, una vez actuado sobre sus posibles causas

En cuanto a su intensidad puede ser [4].

- Leve (pérdida < 600 ml/día)
- Moderada (600-900 ml/día)
- Grave (> de 900 ml/día). En el caso de las mujeres la más prevalente es la IUE

2. IMPACTO SANITARIO

La IU ha sido históricamente minusvalorada, a pesar de ser un problema médico y sociosanitario de primer orden que afecta a más de 200 millones de pacientes en el mundo. Hasta el año 1998 no fue reconocida como enfermedad por la OMS [5].

Es una condición molesta, que se asocia a una morbilidad significativa, afectando a la calidad de vida social y ocupacional, con repercusión en la salud psicológica, física y sexual: Aislamiento social, soledad, alteraciones de la actividad de la vida diaria, así como relaciones sexuales y trastornos del sueño. Se asocia con frecuencia a ciertas condiciones, como son las infecciones por hongos tipo Cándida, irritación cutánea local, celulitis, infección urinaria. En nuestro país está considerada una de las principales causas de ingresos prematuros en instituciones de la tercera edad [6].

3. EPIDEMIOLOGÍA

La IU sigue siendo una patología poco consultada en los servicios sanitarios, ya que muchas personas la atribuyen al envejecimiento o simplemente, se avergüenzan de hablar de ella.

La IU afecta al 25% de la población mundial y este porcentaje llega a alcanzar el 45% para la población femenina en algunos países [7]. En el hombre la prevalencia oscila entre 1%-39%. Debido a las diferencias en la anatomía y fisiopatología entre ambos sexos, hay variaciones en la

distribución de los distintos subtipos de incontinencia: En el hombre, el subtipo predominante es la IUU (40-80%), seguido por la IUM en sus diferentes formas (10-30%) y la IUE (<10%). Además la prevalencia de la IU en los hombres se ve muy influenciada por la asociación de patologías de la próstata y de sus tratamientos [8].

El amplio rango de prevalencia se debe a las diferencias en la definición, metodología y demografía de los diversos estudios. Algún estudio en gemelos apunta a la existencia de un componente genético en la IUE [9].

Troko et al.5 llevaron a cabo una revisión sistemática con el objetivo de identificar los factores de riesgo relacionados con la IU y concluyeron que los factores de riesgo conocidos para su desarrollo son muy variados: la edad, el índice de masa corporal (IMC) excesivo, antecedentes de traumatismos e infecciones perineales, la falta de actividad física (AF) y la presencia de déficits cognitivos, diabetes o enfermedades pulmonares, entre otros. Además, indican la falta de solidez en las investigaciones que señalan factores de riesgo modificables como la práctica de AF. Esta laguna de conocimiento se incrementa en estudios relacionados con los hombres [10].

4. ETIOLOGÍA

Factores de riesgo de las mujeres

Se ha publicado que existe mayor relación del parto con esta patología si el parto es vaginal, instrumentalizado y el feto es macrosómico. Mientras que unos estudios comunican que la IUE después del embarazo depende de la edad de la mujer, de que el parto haya sido prolongado y vía vaginal [11], otros no encuentran ninguna relación entre el parto y la prevalencia de IU [12]. En un estudio realizado en mujeres primíparas, se encontró 13% de IU en el primer año tras un parto vaginal en comparación con 0% de IU después de una cesárea. Se consiguió un seguimiento en el 91% de estas mujeres a 5 años y se encontró que hasta el 30% de las mismas presentaban IU [13]. La cesárea podría «proteger» de padecer IU en comparación con el parto vaginal [14]. Si después de un parto, la IU se mantiene 3 meses, existe más riesgo de la paciente sea incontinente a largo plazo. La paridad, el embarazo en edades tardías, el peso elevado del feto al nacer y el uso

de fórceps en partos distócicos podrían ser factores de riesgo del padecimiento de IU [15].

Años más tarde Gartland D et al realizaron un estudio y se comparó la incidencia de IU en mujeres con partos vaginales frente a mujeres con partos por cesárea a los 4 años y se observó una mayor prevalencia de IU en mujeres con partos vaginales, por lo tanto se sigue demostrando la íntima relación entre el parto vaginal y la incontinencia urinaria [16].

Los factores de riesgo en la severidad de la IU incluyen [17][8].

- Masa corporal. En un estudio de una muestra representativa de la población española, se observó una fuerte relación entre el IMC y la prevalencia de IU. También se relacionó con aspectos actitudinales como el sedentarismo, conducta que predispone a las personas mayores a desarrollar IU [18].
- Diabetes.
- Intervención previa de incontinencia de orina.
- Edad del primer parto antes de los 22 años.
- Otros factores de riesgo:
 - Alteraciones neurológicas.
 - Deterioro cognitivo.
 - Alteración funcional.
- Factores de riesgo modificables:
 - Tratamiento hormonal sustitutiva.
 - Dieta. No hay datos claros, pero parece que existen agentes irritantes como el alcohol, el chocolate, etc. que empeoran la sintomatología de IUE. Otros como el pan, la patata y

otros vegetales parecen disminuir la incidencia de vejiga hiperactiva [8].

- Índice de masa corporal
- Factores de riesgo en el varón [19][8]
- Edad: Tanto la prevalencia como la gravedad aumentan en ambos sexos.
- Sintomatología del tracto urinario inferior: La prevalencia es dos veces más frecuente en pacientes con síntomas (34% frente al 14%).
- Deterioro cognitivo y funcional: Relacionado con un empeoramiento de la movilidad de los pacientes.
- Hábitos sociales: El consumo de cafeína, tabaco y alcohol.
- Enfermedades neurológicas: Pueden producir vejiga hiperactiva o hipoactiva como la enfermedad de Parkinson, demencias, esclerosis múltiple, ELA, accidente cerebrovascular, polineuropatía diabética y lesiones yatrogénicas.
- Patología concomitante: Diabetes mellitus, HTA, depresión, infecciones urinarias de repetición, enfermedades crónicas.
- Tratamientos aplicados en la patología prostática: Resección transuretral, adenomectomía, prostatectomía radical, radioterapia, braquiterapia, crioterapia, HIFU (ultrasonidos focalizados de alta intensidad). El riesgo aumenta conforme se incrementa la edad del paciente. Fármacos como factor de riesgo.

La tabla 1 muestra algunos fármacos, que debido a su mecanismo de acción, pueden favorecer que aparezca IU en ambos sexos [20].

Por disminución de la contracción vesical, IU por rebosamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Anticolinérgicos • Relajantes de músculo liso • Beta-agonistas • Antagonistas del calcio • Inhibidores de síntesis de prostaglandinas 	
Por disminución del tono uretral, IU por rebosamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Alfa-bloqueantes • Antidepresivos tricíclicos • Antipsicóticos • Bromocriptina 	
IU de urgencia	Por aumento del volumen y frecuencia	<ul style="list-style-type: none"> - Diuréticos - Alcohol
	Aumento de contracción vesical	<ul style="list-style-type: none"> - Cafeína - Análogos de prostaglandinas
Por disminución del tono de la uretra IU de esfuerzo	<ul style="list-style-type: none"> • Alfa-bloqueantes. • IECAs 	
Por varios mecanismos	<ul style="list-style-type: none"> • Sedantes hipnóticos 	

Tabla 1. Fármacos que pueden inducir la aparición de incontinencia urinaria. IU: incontinencia urinaria. IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (Fuente [20])

5. CLÍNICA

La historia clínica es fundamental en el diagnóstico de la incontinencia urinaria [21].

Se ha de poner especial atención en aquellos pacientes que requieren una rápida intervención y derivación al especialista, esto incluye a pacientes con dolor, hematuria y una historia de infecciones de orina de repetición, cirugía de pelvis o radioterapia que puede sugerir la presencia de fistulas, así como tener en cuenta la sospecha de enfermedad neurológica u otras enfermedades que se acompañen de vejiga

neurogénica (Figura 1). En el caso de mujeres es importante tener en cuenta sus antecedentes obstétricos y ginecológicos. También hay que tener en cuenta antecedentes como diabetes, obesidad, tos crónica, fármacos. En la anamnesis haremos hincapié en el tiempo de evolución de la incontinencia y el número de compresas que empapa cada paciente. También hemos de tener en cuenta su movilidad, el estado cognitivo y el ritmo intestinal. Es importante apoyarnos en cuestionarios validados para evaluar y distinguir entre IUE y vejiga hiperactiva (grado de recomendación A) [22].



Figura 1. Cistografía: vejiga neurogénica con incontinencia urinaria mixta en mujer de 50 años con osteogénesis imperfecta. Se observa aplastamiento por insuficiencia del cuerpo vertebral T12, retrolistesis grado IV de S1 sobre L5, que oblitera casi por completo el canal central, ambos recesos laterales y ambos forámenes (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Para evaluar la afectación de la calidad de vida ocasionada por la IU se puede utilizar el cuestionario conocido como el King's Health. En él encontramos preguntas relacionadas con la frecuencia y la urgencia miccional. Diferencia si existen pérdidas de orina, al realizar esfuerzos, al sentir la necesidad imperiosa de orinar, o en ambas situaciones, si existe enuresis nocturna o escapes durante el acto sexual, si están presentes infecciones urinarias de repetición, dolor de vejiga, dificultad al orinar u otros problemas urinarios. Se valoran las respuestas en poco, moderado o mucho [23].

El cuestionario más utilizado en nuestro medio es el ICIQ-SF o Internacional Continence Questionnaire – Short Form. Las preguntas indagan las circunstancias que pueden provocar la IU a la paciente. La puntuación total oscila en un rango entre 0 y 21. La versión española de este cuestionario ha demostrado tener unos índices de fiabilidad, consistencia interna y validez no sólo en la descripción del impacto de la IU en la vida de los pacientes sino también para poder hacer una orientación del tipo de IU en la práctica clínica [24].

El cuestionario ICIQ-UI SF consiste en 3 ítems (Frecuencia, Cantidad e Impacto) y 8 preguntas más relacionadas con los síntomas orientativos del tipo de IU. Las últimas preguntas no se contemplan a la hora de obtener un índice global del ICIQ-UI SF sino que su importancia se basa en describir las circunstancias que podría provocar la incontinencia urinaria en el paciente. De esta forma, la puntuación total de cada paciente se calcula con la suma de los 3 primeros ítems con un rango que oscila entre 0 y 21 puntos. La versión española de este cuestionario ha demostrado tener unos índices de fiabilidad, consistencia interna y validez no sólo en la descripción del impacto de la IU en la vida de los pacientes sino también para poder hacer una orientación del tipo de IU, en la práctica clínica. Las pacientes en este caso deben señalar todos aquellos síntomas relacionados con la IU que sean aplicables a su caso en particular [25].

Se considera que un paciente tiene síntomas sugestivos de IUE si se contemplan como afirmativas al menos una de las siguientes preguntas: pérdida de orina mientras tose o estornuda, pérdida de orina cuando se realiza un esfuerzo físico o ejercicio. Además de señalar al menos una de

las anteriores, la pregunta referida a las pérdidas de orina antes de llegar al baño no debe ser señalada [25].

Se considera que una paciente tiene síntomas sugestivos de IUU cuando refiere problemas de pérdida de orina antes de llegar al baño y no señala ningún ítem específico de IUE [25].

Se considera que un paciente sufre IUM cuando indica problemas de pérdida de orina antes de llegar al baño y alguna de los síntomas asociados a IUE [25].

El pad test o test de la compresa trata de evaluar la gravedad de la incontinencia. Consiste en realizar una estimación de la pérdida de orina del paciente pesando los absorbentes que usa diariamente. Con este test podemos saber la cantidad de orina que se pierde, pero no nos aporta información sobre el mecanismo subyacente. El Short Term Pad Test consiste en instar al paciente que ingiera 500 ml de agua en 15 minutos, se le pide posteriormente que se coloque una compresa y que durante 30 minutos camine y suba y baje escalones a pasos normales. Después de estos 30 minutos se le pide que [26].

- se levante y se siente 10 veces consecutivas,
- tosa con fuerza 10 veces,
- correr en el mismo punto durante un minuto,
- agacharse y coger un objeto del suelo 5 veces,
- lavarse las manos con agua fría,

Al finalizar el test que durará una hora, se pesa la compresa en una báscula y se expresa el resultado en gramos de orina perdidos [26].

5.1. EXPLORACIÓN FÍSICA

Los pacientes que acuden a consulta aquejando incontinencia de orina precisan una exploración física general y específica. Hemos de conocer su peso y su talla, con lo que podremos calcular el índice de masa corporal. La obesidad como factor de riesgo de fracaso de la cirugía es un tema controvertido, y hay estudios en los que no se demuestra una relación estadísticamente significativa [21][27].

La inspección y palpación abdominal nos permite valorar cicatrices de cirugías previas y descartar la presencia de masas o megalias y de globo vesical. El tacto rectal nos aportará información

sobre el tono muscular del esfínter anal. También es importante la exploración neurológica de los segmentos medulares S2, S3 y S4 [21][27]

Se requiere una evaluación vaginal en la mujer y perineal en ambos sexos para valorar los genitales externos, el estado de la mucosa y la integridad neurológica. Si hay indicios de infección, se deberá indicar un tratamiento adecuado, y en el caso de la mujer, si existe atrofia de la mucosa vaginal, se debe valorar la aplicación de estrógenos tópicos. Se inspeccionará el calibre del introito vaginal y la presencia de masas vaginales. Se recomienda comprobar la sensibilidad de la zona y el reflejo bulbo-cavernoso [21][27].

La evaluación del suelo pélvico puede realizarse desde una sencilla medición de la contracción muscular con palpación vaginal hasta con estudios de imagen como la ecografía o la resonancia magnética nuclear, pasando por la electromiografía [21][27].

Para evaluar la pérdida de orina se puede practicar un sencillo test de esfuerzo o de la tos: Cuando el paciente tiene deseo de orinar (o tras rellenar la vejiga con 300 cc de suero fisiológico), se le coloca en posición de litotomía y se le pide que tosa vigorosamente. Mientras realiza esta acción, se observa el meato uretral para detectar salida de orina. Si hay salida de orina, el test se considera positivo para IUE. En las mujeres suele ser más evidente, pero además podemos complementarlo con el test de Bonney: Se pide a la paciente que repita la operación, pero esta vez introducimos dos dedos en la vagina para elevar discretamente el cuello vesical [21][27].

Otro parámetro a estudiar en las mujeres es la hipermovilidad uretral, producida por un defecto en el tejido conectivo que sirve de soporte a la uretra en condiciones normales y que la fija a las estructuras vecinas, o también por un fallo muscular. El tip test es un test indirecto que evalúa el cambio del ángulo entre un hisopo o bastoncillo introducido en la uretra y el plano horizontal

entre el reposo y las maniobras de Valsalva. Si el ángulo es superior a 30°, el test se considera positivo [21][27].

5.2. ANALÍTICA DE SANGRE Y ORINA

En todo paciente que esté siendo evaluado por incontinencia urinaria hemos de determinar la función renal, investigando fundamentalmente los niveles de urea, creatinina e iones. En los varones hemos de incluir el nivel de PSA [27].

El sistemático y sedimento de orina va a ayudarnos a detectar hematurias e infecciones urinarias. En caso de hematuria, puede estar indicada una citología de orina [27].

5.3. OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS [8]:

- Diario miccional Recoge la información de todas las micciones y líquidos ingeridos durante 3 días, incluyendo los episodios de urgencia y escapes.

- Residuo postmiccional Se considera normal por debajo de 50 cc. Para medirlo se puede emplear un sondaje evacuador o por ultrasonido. La presencia de un residuo alto puede indicar obstrucción [4].

- Endoscopia: Utilizada con más frecuencia en los varones para valorar la función esfinteriana y descartar estenosis y/o patología vesical.

- Estudio urodinámico Se recomienda hacer un estudio urodinámico en todas las pacientes con IU en las que nos planteamos un tratamiento invasivo². Sin embargo, en algunos trabajos se concluye. se puede obviar en pacientes con IUE genuina, es decir, confirmada mediante la anamnesis y la exploración física. El estudio urodinámico consta de los siguientes elementos [28].

- o Flujiometría. Nos permite conocer el volumen miccional, el flujo máximo y el residuo postmiccional (Figura 2).

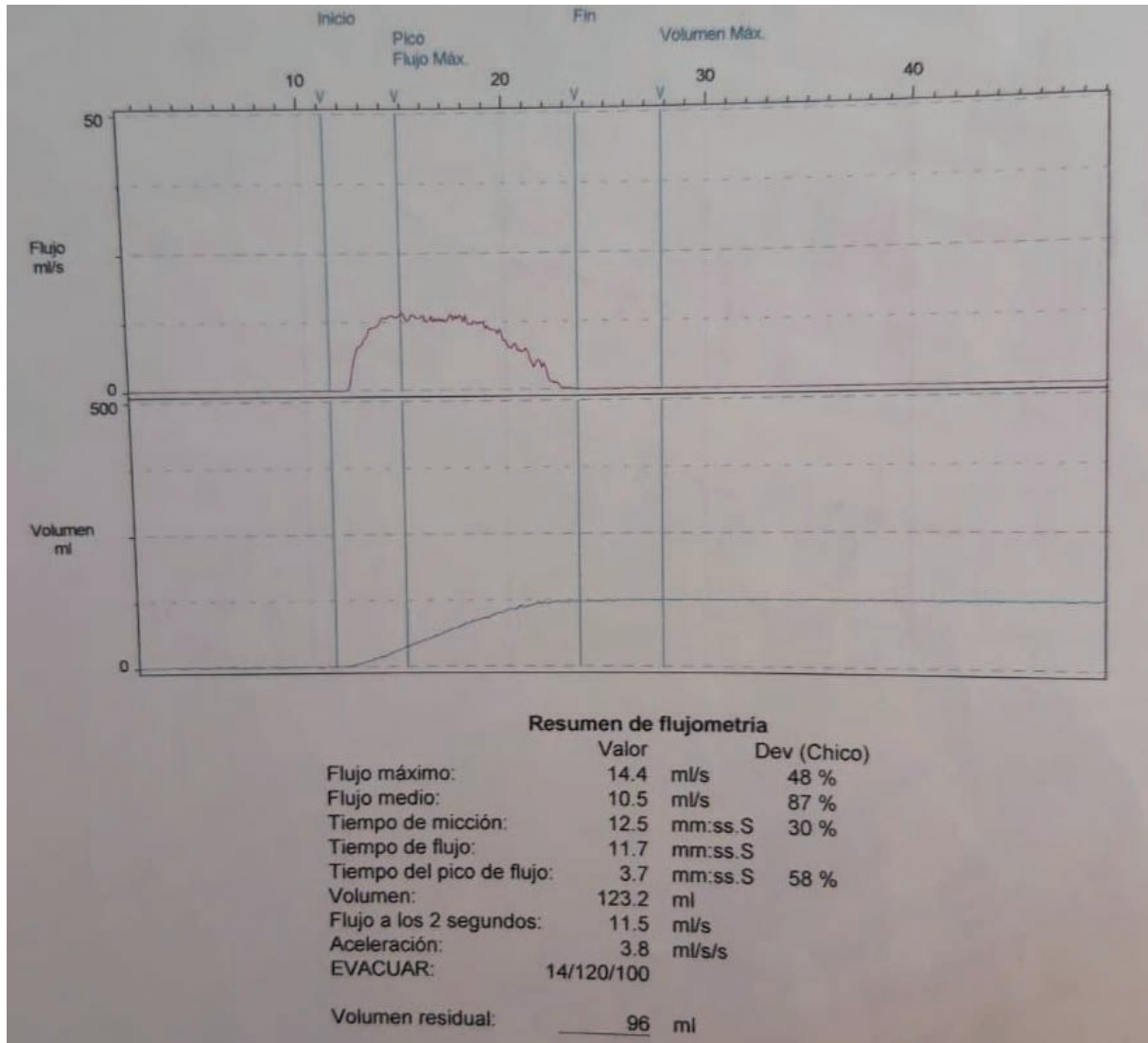


Figura 2. Flujometría en varón de 68 años con incontinencia urinaria de esfuerzo después de prostatectomía radical por cáncer de próstata (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

o Cistomanometría. Estudia la fase de llenado y el comportamiento del detrusor al aumentar la presión vesical. Identifica hiperactividad del detrusor y las posibles alteraciones de la distensibilidad vesical o acomodación. En condiciones normales, al aumentar el volumen dentro de la vejiga la presión del detrusor apenas se modifica.

o Presión-flujo. Estudia la fase de vaciado. Permite diagnosticar o descartar obstrucción al flujo o insuficiencia de la capacidad contráctil del detrusor, midiendo la velocidad del flujo durante la micción y la presión del detrusor [4].

– Pruebas radiológicas: Ecografía, cistografía miccional, RMN, TAC, etc.

6. TRATAMIENTO

6.1. CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

En la IUE se ha de evitar un aumento de la presión abdominal por el estreñimiento y la obesidad. Es importante tener en cuenta los siguientes aspectos [8][21].

- o Correctos hábitos miccionales en la infancia.

- o No aumentar excesivamente el peso durante el embarazo.

- o La vejiga ha de estar vacía en el expulsivo y se han de evitar lesiones perineales.

- o No se han de realizar ejercicios abdominales en el postparto. Han de ser ejercicios exclusivamente del periné.

- o Dado que existe una elevada prevalencia de IU en pacientes posmenopáusicas, parece lógico pensar que la disminución de los estrógenos contribuya a la aparición de síntomas de IU, por lo que el uso de terapia hormonal sustitutiva se planteó como tratamiento en algunos casos. Otros estudios como el HERS, sin embargo, concluyen que puede incluso empeorar la clínica [4].

- o En pacientes con VH se ha de aconsejar mantener la vejiga vacía el mayor tiempo posible para evitar contracciones involuntarias del detrusor, lo cual se consigue con entrenamiento con micciones programadas voluntarias a intervalos fijos de tiempo o control de la urgencia miccional y también, en el caso en que el paciente no tenga el control sobre la micción, el vaciamiento vesical precoz [29].

- o Algunos cambios en hábitos dietéticos, como por ejemplo evitar la ingesta excesiva de líquidos el consumo de bebidas estimulantes como el té o el café puede reducir la frecuencia miccional [30], pero sólo influiría en los síntomas de urgencia y frecuencia [31].

- o El ejercicio físico moderado parece influir en una menor incidencia de incontinencia de orina en la mujer de mediana edad y anciana [31].

6.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento farmacológico se reserva para el tratamiento de la vejiga hiperactiva. Se han utilizado básicamente fármacos con acción anticolinérgica y antimuscarínica que reducen las contracciones del detrusor al bloquear las vías parasimpáticas colinérgicas [8].

La base del tratamiento son los antimuscarínicos, pero producen una serie de efectos secundarios como sequedad de boca (10-34%), estreñimiento (1-8%), arritmias y visión borrosa [32].

Otros efectos menos frecuentes son fotofobia, enrojecimiento de la cara, reflujo esofágico,

dispepsia, mareo, somnolencia, palpitaciones o afectación de la función cognitiva en los sujetos de edad avanzada. Estos efectos secundarios son una causa frecuente de abandono y de falta de cumplimiento por los pacientes. Ante la necesidad de interrumpir el tratamiento por efectos adversos, se puede intentar el tratamiento con otro agente (GDR: C)36. Los antimuscarínicos están contraindicados en casos de glaucoma de ángulo cerrado, colitis ulcerosa severa, íleo intestinal, insuficiencia renal grave, hepatopatía grave, estenosis pilórica, lactancia y miastenia gravis. Se deben administrar con precaución cuando se usan con otros fármacos como sedantes, hipnóticos, alcohol o en presencia de deterioro cognitivo en ancianos que reciben inhibidores de la colinesterasa. Se recomienda un seguimiento en consulta al mes de iniciar el tratamiento para comprobar efectividad y efectos adversos (NDE: 2; GDR: A) Una vez que se ha logrado la estabilidad se aconseja ampliar a 6-12 meses el periodo de seguimiento. El tratamiento óptimo debe individualizarse, teniendo en cuenta la comorbilidad del paciente, los fármacos concomitantes y los perfiles farmacológicos de los diferentes medicamentos, así como los resultados disponibles sobre la calidad de vida, los costes y los resultados a largo plazo en los diferentes estudios [33].

Los fármacos más usados son:

Oxibutina: Es el anticolinérgico de referencia. Se debe tener especial precaución en pacientes mayores de 65 años ya que puede producir deterioro cognitivo, especialmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. En un 75% producen sequedad de boca. Liberación rápida: 2,5-5 mg/8-12 h Inicial: 5 mg/día Media: 15 mg/día Máximo: 20 mg/día [8].

Tolterodina: Es una amina terciaria de síntesis y antagonista puro con mayor especificidad por la vejiga y con menos efectos secundarios que la oxibutina. Liberación rápida: 2 mg/12 h Liberación retardada 4 mg/día [8].

Cloruro de tropio: Es una amina cuaternaria y no atraviesa la barrera hemato-encefálica, aumenta la capacidad vesical y disminuye la presión máxima del detrusor sin alterar el flujo máximo. Sin embargo, no es selectivo, por lo que es frecuente la concurrencia de sequedad de boca, estreñimiento y cefalea. 20 mg/12 h [8].

Solifenacina: Es un fármaco selectivo de los receptores M3 que reduce de manera importante todos los síntomas de vejiga hiperactiva y de forma significativa los episodios de urgencia miccional. 5-10 mg/24 h [8].

Fesoterodina: Es el último anticolinérgico en el mercado. A dosis de 8 mg/día produce más sequedad de boca que la tolterodina a dosis de 4 mg/día [34][35].

En general, la tasa de abandonos de la medicación anticolinérgica por los efectos secundarios no varía entre unos fármacos y otros. No hay evidencia científica de la superioridad de un antimuscarínico sobre otro, aunque sí parece que la solifenacina es más efectiva que la tolterodina en la mejora de la IUU, y que la fesoterodina a 8mg/día es más efectiva que la tolterodina a 4 mg/día para mejorar o curar la IUU, pero con más efectos secundarios. Los parches de oxibutinina transdérmicos se asocian con menos tasa de boca seca que los tratamientos antimuscarínicos por vía oral. Sin embargo, también hay abandonos de la medicación por reacciones cutáneas al parche [5]. Con respecto a estos fármacos la guía europea de urología los recomienda como tratamiento si fallan las medidas conservadoras con un nivel de evidencia fuerte [31].

Mirabegron es un beta 3 agonista que induce la relajación del detrusor son tan efectivos como los anticolinérgicos, no presentan más efectos secundarios y es alternativa de tratamiento en la incontinencia urinaria de urgencia al igual que el tratamiento con anticolinérgicos [31].

Duloxetina. Estaría indicada en incontinencia urinaria de esfuerzo cuando la cirugía no está indicada por riesgo de esta. Nivel de evidencia fuerte [31].

6.3. TRATAMIENTO REHABILITADOR

Un tratamiento con un nivel de evidencia 1 y un grado de recomendación A es la rehabilitación del suelo pélvico en el caso de la incontinencia urinaria de esfuerzo leve y moderada en mujeres, pueden mejorar hasta un 40-50% [21].

Los ejercicios recomendados son [31]:

- Ejercicios de Kegel (grado de recomendación A).
- Conos vaginales de peso progresivo (grado de recomendación B).
- Ejercicios perineales asistidos por biofeedback (grado de recomendación A).
- Estimulación eléctrica del suelo pélvico en las mujeres con tono muscular más bajo (grado de recomendación B).

Se ha estudiado el conocimiento que las mujeres tienen de los músculos del suelo pelviano y la capacidad de contraerlos después de una explicación teórica sobre cómo hacerlo [36]. Se ha observado que después de la instrucción verbal sólo el 68% de las mujeres son capaces de realizar una contracción correcta. Otros estudios comunican que sólo el 51% de las mujeres son capaces de contraer los músculos del suelo pelviano después de una instrucción verbal por un profesional [37]. Por lo tanto, antes de iniciar un programa de rehabilitación del suelo pélvico es imprescindible evaluar la capacidad que tiene la mujer de realizar una contracción voluntaria de estos músculos de manera eficaz. La realización inadecuada de los ejercicios no sólo no conseguirá mejoría clínica, sino que la empeorará con el fortalecimiento de músculos antagonistas [38].

En nuestro medio, se han conseguido tasas de mejoría hasta en el 84% de mujeres tratadas mediante biofeedback del suelo pelviano en mujeres con IUE leve y moderada (Figuras 3 y 4) [39].



Figura 3. Sesión de BFB (Figura cortesía del Dr. D. Ángel Gil Vicente, Urólogo del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007 España (Fuente [40]).

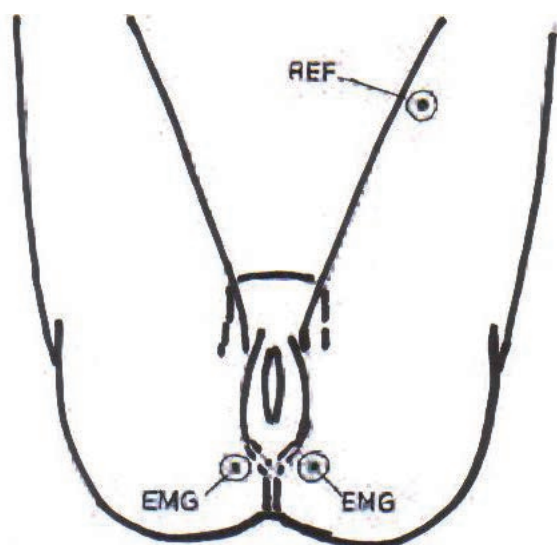


Figura 4. Colocación de los electrodos para BFB (Fuente [40])

6.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo femenina

El tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo femenina (IUE) ha variado a lo largo del tiempo. El objetivo es conseguir una coaptación oclusiva de la uretra para aumentar la resistencia de la misma al paso de la orina con el esfuerzo y proporcionan un soporte adecuado cuando hay hipermovilidad uretral [21].

El inicio de esta cirugía estuvo determinado por las técnicas de suturas de plicatura, como las descritas por Nelly (1913), Stockel (1921) y Marion (1935), hasta llegar a la colposuspensión suprapúbica descrita por Marshall, Marchetti y Krantz, con sus múltiples modificaciones, para culminar en la operación de Burch [41].

Gracias a los estudios de DeLancey, se ha sabido que el sector suburetral es determinante en cualquier estrategia quirúrgica para el tratamiento exitoso de la IUE [42]. En esta línea Ulmstem (1996) revolucionó el tratamiento de la IUE con el desarrollo del Tension-Free Vaginal Tape (TVT). Entre las complicaciones registradas en esta técnica destacan las lesiones viscerales y vasculares, tan raras como peliósas e incluso mortales [43].

Como alternativa a la colocación del sling suburetral evitando el paso retropúbico, Delorme ideó en el año 2001 un abordaje alternativo por vía obturatriz, «Tension-Free TransObturator Tape» (TOT), que consiste en emplazar una malla por detrás de la uretra media a través del agujero obturador [44].

Tiene como ventaja evitar la apertura del espacio retropúbico y paravesical, disminuyendo la morbilidad por hemorragia e infección. Al quedar posicionada en un plano casi transversal, la malla suburetral queda más abierta, decrece la posibilidad de angulación uretrovesical, disminuyendo la causa de disuria y retención de orina (Figuras 5 y 6). La ubicación por debajo de la vejiga hace innecesaria la cistoscopia intraoperatoria de control.

La simplicidad de estas técnicas y su reproducibilidad están haciendo que cada vez se empleen con mayor frecuencia y asiduidad por parte tanto de urólogos como de ginecólogos.



Figura 5. Puntos de punción sobre los orificios obturadores bilaterales. (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

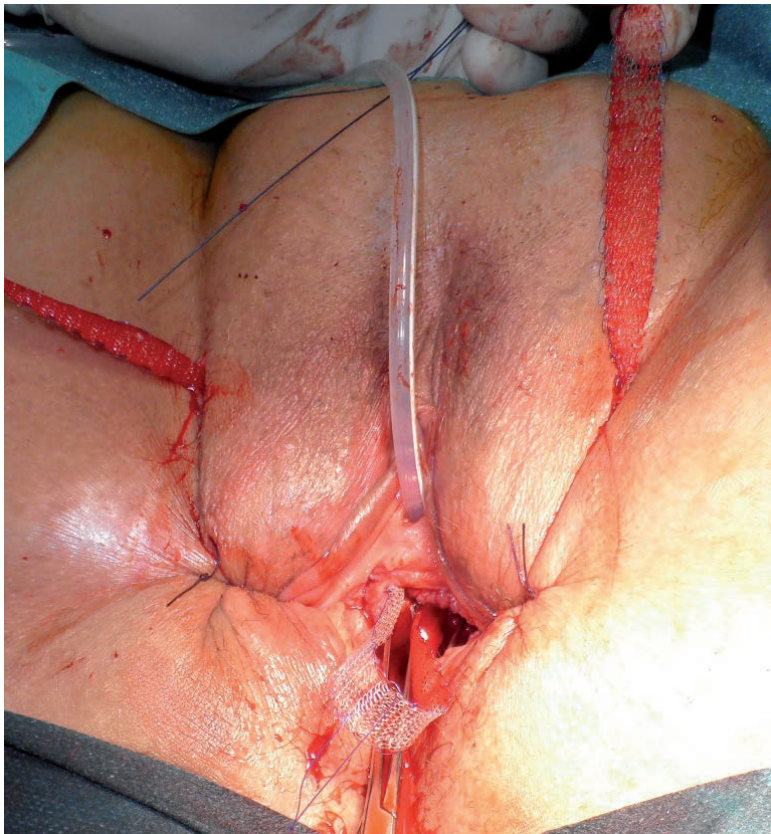


Figura 6. Cinta suburetral ya pasada a nivel suburetral y por orificios obturadores bilaterales (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

En un porcentaje variable según diferentes estudios, las técnicas quirúrgicas de primera elección para corregir la incontinencia urinaria, entre las que podemos incluir actualmente el TOT y el TVT, consiguen un éxito entre 60-87% [45].

La técnica REMEEX (REgulación con MECanismo EXterno) es aplicada cuando falla el tratamiento quirúrgico de primera elección, con resultados variables pero en general en torno a un 62% de éxitos [45].

Tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria en el varón

Generalmente se recomienda un tiempo de espera de 6-12 meses después de la intervención quirúrgica implicada en la etiopatogenia de la incontinencia, con actitud expectante antes de plantear el tratamiento quirúrgico en pacientes varones, que por lo general han sido sometidos a una intervención prostática [46].

El tratamiento de referencia es el esfínter urinario artificial (EsUA) con tasas de éxito que varían del 73-92% [47]. No obstante, el EsUA requiere de cierta capacidad cognitiva del paciente para manejar el dispositivo y no está exento de complicaciones, entre un 30-50% precisan de revisiones quirúrgicas por fallo mecánico, infección de la prótesis o atrofia uretral [35].

Se han desarrollado cabestrillos masculinos, similares a las cintas utilizadas en la incontinencia urinaria femenina, que en teoría son más sencillos, menos invasivos y menos caros que el EUA, tanto no ajustables, como ajustables. Entre ellos el Remeex® masculino (Figura 7). Las tasas de continencia varían del 17-90%. Se suelen indicar para los pacientes con IU leve-moderada con un padtest de 24 h < 500 gr, y también para aquellos que tienen una destreza manual limitada o un deterioro cognitivo que contraindica la implantación de un esfínter artificial [46].



Figura 7. Procedimiento de colocación de prótesis de Remeex® masculino: paso de agujas pasahilos desde la zona suburetral, a nivel de uretra bulbar, hasta la zona retropúbica, bilateralmente (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Urólogo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Existen otros procedimientos para el tratamiento de la IUM de esfuerzo como la inyección periuretral de sustancias (colágeno, macropartículas de silicona, ácido hialurónico, condrocitos autólogos, etc.), la terapia con stem cells y los balones de implantación periuretral ProACT, aunque debido a presentar resultados dispares, no se recomiendan por parte de las guías clínicas de la Asociación Europea de Urología [46].

Tratamiento quirúrgico de la vejiga hiperactiva

En el varón con VH, el primer paso consiste en resolver la obstrucción del tracto urinario inferior (si está asociada) mediante tratamiento farmacológico con alfa-bloqueantes e inhibidores de la 5 α reductasa. Si no es suficiente será necesario el tratamiento quirúrgico de la causa de la obstrucción (RTU próstata, adenomectomía, uretrotomía o uretroplastia en caso de estenosis de uretra, etc.) [48][49].

Si la vejiga hiperactiva idiopática no se consigue controlar con los antimuscarínicos o el paciente no tolera el tratamiento por los efectos secundarios, existen diversas opciones entre las que destacan la inyección de toxina botulínica (onabotulinumtoxina A/BOTOX®), la neuroestimulación del nervio tibial posterior y la neuromodulación de raíces sacras, también útiles en las mujeres [46].

Si el tratamiento conservador o las otras opciones quirúrgicas fallan, se describen diversas técnicas paliativas, entre las que destacan las siguientes [50]:

– Denervación vesical: La técnica de Ingelman-Sundberg consiste en realizar bajo anestesia local o regional una disección cervical y subtrigonal a través de una incisión vaginal en U con el fin de denervar esa zona. Su principal indicación es la hiperactividad del detrusor idiopática. Por lo general, las pacientes presentan una mejoría temporal de la sintomatología y/o requieren tratamiento de rescate con antimuscarínicos

– Enterocistoplastia de aumento: La enterocistoplastia, como su propio nombre indica, consiste en ampliar la capacidad vesical al incluir un segmento intestinal en su pared (generalmente íleon). Aunque suele indicarse en pacientes con vejiga neurógena, puede ser una alternativa de tratamiento en vejiga hiperactiva. La intervención consiste en aislar un asa de íleon proximal

con su pedículo vascular íntegro, con apertura longitudinal por el borde antimesentérico (o destubulización) y posterior sutura en forma de U. Después se procede a la apertura vesical en semiluna por encima del detrusor y luego se realiza a la anastomosis íleo-vesical. El objetivo de la intervención es crear un sistema distensible de baja presión que compense el aumento de presión intravesical generado por las contracciones fásicas detrusorianas. Muchos pacientes precisan sondajes intermitentes para lograr un vaciado vesical completo.

– Miectomía del detrusor: Esta intervención extraperitoneal consiste en extirpar un 25% del músculo detrusor en la cúpula vesical, con lo que se provoca una herniación de la mucosa de la vejiga y se amplía su capacidad al crear un divertículo yatrogénico

Neuromodulación de las raíces sacras

Esta técnica se basa en aplicar impulsos eléctricos para estimular la tercera raíz sacra (S3) para modular los reflejos involuntarios anormales del tracto urinario inferior. Se trata de una alternativa terapéutica no destructiva y reversible indicada en pacientes con vejiga hiperactiva refractaria a otros tratamientos. Un electrodo con cuatro polos se implanta en el foramen sacro en contacto con la raíz S3, creando un campo eléctrico que estimula las fibras nerviosas. El generador de impulsos suele colocarse en el cuadrante superior externo de la región glútea [51].

ANEXO ABREVIATURAS

AF: actividad física
 ELA: esclerosis lateral amiotrófica
 EsUA: esfínter urinario artificial
 HERS: Heart Estrogen/Progestin Replacement Study/ Estudio de reemplazo de estrógeno/progestágeno cardíaco.
 HTA: hipertensión arterial
 ICIQ-SF: Cuestionario Internacional de Continencia - Forma corta
 ICS: Sociedad Internacional de Continencia
 IMC: Índice de Masa Corporal
 IU: incontinencia urinaria
 IUE: incontinencia urinaria de esfuerzo
 IUM: incontinencia urina mixta
 IUU: incontinencia urinaria de urgencia
 OMS: Organización Mundial de la Salud

PSA: antígeno prostático específico
 REMEEX: REgulación con MEcanismo Externo
 RMN: resonancia magnética nuclear
 TAC: tomografía axial computarizada
 TOT: Tension-Free TransObturador Tape/cinta transobturatriz libre de tensión
 TVT: Tension-Free Vaginal Tape/ Cinta vaginal libre de tensión
 VH: vejiga hiperactiva

BIBLIOGRAFÍA

- Abrams, P., et al., *Fourth International Consultation on Incontinence Recommendations of the International Scientific Committee: Evaluation and treatment of urinary incontinence, pelvic organ prolapse, and fecal incontinence*. Neurourol Urodyn, 2010. **29**(1): p. 213-40.
- Abrams, P., et al., *The standardisation of terminology of lower urinary tract function. The International Continence Society Committee on Standardisation of Terminology*. Scand J Urol Nephrol Suppl, 1988. **114**: p. 5-19.
- Martínez Agulló, E., et al., *[Prevalence of urinary incontinence and hyperactive bladder in the Spanish population: results of the EPICC study]*. Actas Urol Esp, 2009. **33**(2): p. 159-66.
- González-Ruiz de León, C., et al., *[Female urinary incontinence: An update]*. Semergen, 2017. **43**(8): p. 578-584.
- Lucas, M., et al., *Guidelines on Urinary Incontinence.*, in *Urology EAO*, E.A.o.U. Guidelines, Editor. 2013, The Netherlands: European Association of Urology: Arheim.
- Viana, C., et al., *Incontinencia urinaria*. Protocolos Formación Médica Continuada, 2005. **4**: p. 2005.
- Milsom, I., et al., *Global prevalence and economic burden of urgency urinary incontinence: a systematic review*. Eur Urol, 2014. **65**(1): p. 79-95.
- Thüroff, J.W., et al., *[EAU Guidelines on Urinary Incontinence]*. Actas Urol Esp, 2011. **35**(7): p. 373-88.
- Rohr, G., et al., *Genetic and environmental influences on urinary incontinence: a Danish population-based twin study of middle-aged and elderly women*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004. **83**(10): p. 978-82.
- Troko, J., F. Bach, and P. Toozs-Hobson, *Predicting urinary incontinence in women in later life: A systematic review*. Maturitas, 2016. **94**: p. 110-116.
- Fitzgerald, M. and S. Graziano, *Cambios anatómicos y funcionales del tracto urinario inferior durante el embarazo*. Clin Urol North Am, 2007. **34**: p. 7-12.
- Polt and A. Caroline, *Quitar presión a las mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo*. Nursing (Ed. española), 2007. **25**(2): p. 13-15.
- Viktrup, L., et al., *The symptom of stress incontinence caused by pregnancy or delivery in primiparas*. Obstet Gynecol, 1992. **79**(6): p. 945-9.
- Chaliha, C., et al., *Anal function: effect of pregnancy and delivery*. Am J Obstet Gynecol, 2001. **185**(2): p. 427-32.
- Zulaica, C.V., et al., *Incontinencia urinaria*. FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria, 2005. **12**: p. 7-29.
- Gartland, D., et al., *Frequency, severity and risk factors for urinary and faecal incontinence at 4 years postpartum: a prospective cohort*. Bjog, 2016. **123**(7): p. 1203-11.
- Lorenzo-Gómez, M., et al., *Factores de riesgo de fracaso de la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante cinta suburetral transobturatriz*. Actas Urológicas Españolas, 2011. **35**(8): p. 454-458.
- Leirós-Rodríguez, R., V. Romo-Pérez, and J.L. García-Soidán, *Prevalence of urinary incontinence and its relation with sedentarism in Spain*. Actas Urol Esp, 2017. **41**(10): p. 624-630.
- Offermans, M.P., et al., *Prevalence of urinary incontinence and associated risk factors in nursing home residents: a systematic review*. Neurourol Urodyn, 2009. **28**(4): p. 288-94.
- López-Carrión, M., *¿Podemos mejorar el manejo de la incontinencia urinaria? Pautas de actuación*. Enfermedades nefro-urológicas, R. Medynet, Editor, 2005.
- Castiñeiras-Fernández, J., et al., *Incontinencia Urinaria*. Monografías de Urologías - Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005., ed. J. Castiñeiras-Fernández. 2005, Buenos Aires. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Burkhard, F.C., et al., *Incontinencia Urinaria in Guía Sociedad Europea de Urología, 2019 EAU Guidelines Office.*, 2019, Guidelines Associates: Nederland.
- Kelleher, C.J., et al., *A new questionnaire to assess the quality of life of urinary incontinent women*. Br J Obstet Gynaecol, 1997. **104**(12): p. 1374-9.
- Espuña Pons, M., P. Rebollo Alvarez, and M. Puig Clota, *[Validation of the Spanish version of the International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form. A questionnaire for assessing the urinary incontinence]*. Med Clin (Barc), 2004. **122**(8): p. 288-92.
- Espuña Pons, M., et al., *[Comparison between the "ICIQ-UI Short Form" Questionnaire and the*

- "King's Health Questionnaire" as assessment tools of urinary incontinence among women]. *Actas Urol Esp*, 2007. **31**(5): p. 502-10.
26. Bustelo, S., et al., *Entrevista clínica y valoración funcional del suelo pélvico*. Fisioterapia, 2004. **26**(5): p. 266-280.
 27. Ghoniem, G., et al., *Evaluation and outcome measures in the treatment of female urinary stress incontinence: International Urogynecological Association (IUGA) guidelines for research and clinical practice*. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2008. **19**(1): p. 5-33.
 28. Nager, C.W., et al., *A randomized trial of urodynamic testing before stress-incontinence surgery*. *N Engl J Med*, 2012. **366**(21): p. 1987-97.
 29. Miralles, R. and A. Esperanza, *Técnicas conductuales en la vejiga hiperactiva*. Monografías en geriatría. Formación continuada. Vejiga hiperactiva y personas mayores. Eds. Cátedra de Geriatria Universidad Complutense de Madrid. Barcelona: Ed. Glosa, SL, 2004: p. 45-55.
 30. Espuña, M., *Una paciente con incontinencia de orina*. *Med Integral*, 2002. **39**(8): p. 343-354.
 31. Babjuk, M., et al., *EAU Guidelines on*. 2017.
 32. Abrams, P., et al., *Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder*. *Br J Pharmacol*, 2006. **148**(5): p. 565-78.
 33. Brenes, F.J., et al., *[Urine incontinence referral criteria for primary care]*. *Aten Primaria*, 2013. **45**(5): p. 263-73.
 34. Chapple, C., et al., *Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder*. *Eur Urol*, 2007. **52**(4): p. 1204-12.
 35. Herschorn, S., et al., *Comparison of fesoterodine and tolterodine extended release for the treatment of overactive bladder: a head-to-head placebo-controlled trial*. *BJU Int*, 2010. **105**(1): p. 58-66.
 36. Bo, K., et al., *Knowledge about and ability to correct pelvic floor muscle exercises in women with urinary stress incontinence*. *Neurourol Urodyn*, 1988. **7**(3): p. 261-2.
 37. Bump, R.C., et al., *Assessment of Kegel pelvic muscle exercise performance after brief verbal instruction*. *Am J Obstet Gynecol*, 1991. **165**(2): p. 322-7; discussion 327-9.
 38. Llorca-Miravet, A., *Tratamiento funcional en la incontinencia urinaria*. *Incontinencia Urinaria: Conceptos Actuales*, E. Martínez-Agulló, Editor, 1990: p. 629-649.
 39. Geanini-Yagüez, A., et al., *EMG-biofeedback en el tratamiento de la incontinencia urinaria y calidad de vida*. *Rehabilitación*, 2014. **48**(1): p. 17-24.
 40. Lorenzo Gómez, M.F., et al., *[Treatment of stress urinary incontinence with perineal biofeedback by using superficial electrodes]*. *Actas Urol Esp*, 2008. **32**(6): p. 629-36.
 41. Solà Dalenz, V., P. Ricci Arriola, and J. Pardo Schanz, *[Stress urinary incontinence surgical correction with third generation sub-mid-urethra sling:TVT-secur]*. *Actas Urol Esp*, 2008. **32**(5): p. 522-9.
 42. DeLancey, J.O., *Anatomy and physiology of urinary continence*. *Clin Obstet Gynecol*, 1990. **33**(2): p. 298-307.
 43. Ulmsten, U., et al., *An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence*. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 1996. **7**(2): p. 81-5; discussion 85-6.
 44. Delorme, E., et al., *Transobturator tape (Uratape): a new minimally-invasive procedure to treat female urinary incontinence*. *Eur Urol*, 2004. **45**(2): p. 203-7.
 45. Padilla-Fernández, B., et al., *Complicaciones graves y fracasos de la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante cinta suburetral transobturatriz. Aportación de nuestra serie de 523 casos*. in *XII Congreso de la Sociedad Iberoamericana de Neurología y Uroginecología*. 2012. Cádiz, España: Sociedad Iberoamericana de Neurourología y Uro-Ginecología.
 46. Resel-Folkersma, L., *Incontinencia urinaria masculina*. Suelo Pelviano II, ML Gómez©. Editor, 2014: p. 97-163.
 47. Kim, S.P., et al., *Long-term durability and functional outcomes among patients with artificial urinary sphincters: a 10-year retrospective review from the University of Michigan*. *J Urol*, 2008. **179**(5): p. 1912-6.
 48. Taracena, J., D. Castro, and P. Rodríguez, *Trastornos funcionales de la vejiga*, in *Libro del Residente de Urología*, e. Castiñeiras Fernández J, Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid:.
 49. Broseta, E., et al., *Cistoplastia de aumento*, in *Atlas Quirúrgico de Urología Práctica*, E. Ediciones, Editor. 2008: Madrid.
 50. Wein, A.J., et al., *Campbell-Walsh Urologia/Campbell-Walsh Urology*. 2008: Ed. Médica Panamericana.
 51. Linares Quevedo, A.I., et al., *[Posterior sacral root neuromodulation in the treatment of chronic urinary dysfunction]*. *Actas Urol Esp*, 2002. **26**(4): p. 250-60.

CAPÍTULO 17

TRASPLANTE RENAL. ASPECTOS QUIRÚRGICOS

Dra. D^a. BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ
Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca
Profesora Asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad de La Laguna
Facultativa Especialista de Área del Servicio de Urología del Hospital Universitario
de Canarias San Cristóbal de La Laguna – Tenerife - Islas Canarias

1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal crónica (IRC) es un síndrome clínico que resulta de la disminución progresiva de la función renal secundaria a la pérdida de nefronas funcionantes independientemente de la causa. A nivel mundial, las causas más frecuentes son la diabetes, la hipertensión y las enfermedades obstructivas de las vías urinarias [1].

La enfermedad renal terminal (ERT) es el estado en el cual hay insuficiencia renal total o casi total y permanente, y se define como la caída del filtrado glomerular por debajo de 15 ml/min por 1,73 m² junto con sintomatología urémica, incapacidad de control de la volemia, hipertensión arterial o deterioro del estado nutricional [2].

En el año 2005 más de 40.000 personas en España, alrededor de 1.000 por millón de habitantes, estaban en tratamiento renal sustitutivo (ya sea diálisis o trasplante renal), con una mediana de edad de 65 años [2].

En general, se considera que un enfermo en diálisis durante cinco años le cuesta a la Seguridad Social 82.897,59 €, mientras que un trasplantado renal (incluyendo la operación), durante cinco años cuesta 82.897,59 €, lo cual se traduce en un ahorro de 480.809,68 € en cinco años por cada enfermo trasplantado. La calidad de vida de un trasplantado renal es mucho mejor que la de un enfermo en diálisis [3].

En el año 2019 se llevaron a cabo 3423 trasplantes renales en España, siendo 335 de ellos de trasplante de donante vivo y 76 trasplante infantil. También se realizaron 68 trasplantes combinados de páncreas y riñón [4].

2. APUNTES HISTÓRICOS EN EL TRASPLANTE RENAL

El desarrollo del trasplante renal comienza con la definición moderna de las técnicas de sutura vascular, después de las experiencias de Jaboulay, Murphy y Payr. En 1906 Alexis Carrell realizó un alotrasplante renal en un perro mediante anastomosis vascular directa: Fue este cirujano el que perfeccionó la técnica de anastomosis de triangulación vascular empleando sutura continua. También realizó trasplantes experimentales de riñones, tiroides, paratiroides, corazón y ovario, trabajos por los cuales le fue otorgado el premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1912 [5].

En 1933 se tiene noticia del primer trasplante de un riñón humano al hombre practicado en Ucrania por parte de Voronoy [5].

René Kuss puso a punto en 1951 la técnica del trasplante renal actual [6]: Riñón situado en la fosa ilíaca por vía retroperitoneal con anastomosis a los vasos ilíacos y reconstrucción urinaria por anastomosis uretero-vesical. En el Hospital

Necker de París tuvo lugar en 1952 el primer trasplante de riñón entre un varón de 16 años y su madre. El riñón funcionó inmediatamente y se mantuvo durante tres semanas, pero a los 22 días se produjo un episodio de rechazo y pocos días después el receptor falleció.

Murray (premio Nobel de Medicina en 1990), cirujano plástico, trabajó en injertos de piel a quemados durante la Segunda Guerra Mundial, con lo que obtuvo gran experiencia en el rechazo de estos injertos, y estaba convencido de que este fenómeno podía evitarse en casos de gran similitud genética entre donante y receptor [7]. En 1954 realizó en el Peter Bent Brigham Hospital de Boston el primer trasplante entre hermanos gemelos de carácter monocigótico mediante la técnica de Kuss. El trasplante fue un éxito, el receptor falleció 7 años después por un infarto de miocardio [5].

Sin embargo, no todos los pacientes tienen un hermano gemelo que pueda donarles un órgano, por lo que se puso especial interés en desarrollar terapias que pudieran disminuir el rechazo. En 1958 se describió el primer antígeno de histocompatibilidad, lo que abrió una puerta para continuar con el estudio y el entendimiento de estos procesos. Cuatro años después ya comenzaba a seleccionarse tanto al donante como al receptor por su compatibilidad tisular. Además, se demostró la utilidad de la combinación de la azatioprina y los corticoides en la modulación de la respuesta inmune en los trasplantados [5].

En 1967, un grupo de investigación de la Universidad de Wisconsin desarrolló una solución hidroelectrolítica que favorecía una mejor conservación del injerto renal si era perfundida a través de la arteria renal. Esto aumentaba las probabilidades de éxito del trasplante, pero además hacía que no fuera obligatorio el intervenir inmediatamente al receptor, pudiendo diferir el trasplante [8].

En España, en la década de los 60, los doctores Martínez Piñero, Gil Vernet y Alférez fueron los pioneros e iniciadores del trasplante renal. Gil Vernet publicó la técnica de trasplante renal ortotópico y modificó la técnica del heterotópico basándose en criterios urodinámicos del uréter intacto y hemodinámicos [9].

Una vez se consolida el trasplante como una terapia de sustitución renal segura, se comienza a desarrollar un marco legal para la práctica clínica del mismo. En 1975 se redacta la primera Ley de la muerte cerebral, en 1979 aparece como primera mundial la Ley de Trasplantes en España. Cinco años después se desarrollará la Ley Nacional de Trasplantes en Estados Unidos [5, 9].

La legislación vigente es la del Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante. En él se especifica que la muerte del individuo podrá certificarse tras la confirmación del cese irreversible de las funciones circulatoria y respiratoria o del cese irreversible de las funciones encefálicas. En el caso de muerte encefálica, antes de realizar la exploración neurológica han de cumplirse unos requisitos previos [10]:

1. Debe haber evidencia clínica o por neuroimagen de lesión destructiva en el sistema nervioso central compatible con la situación de muerte encefálica.
2. Deben excluirse y corregir causas simuladoras:
 - Hipotermia severa $<33^{\circ}\text{C}$ (se recomienda temperatura corporal $\geq 35^{\circ}\text{C}$).
 - Hipoxemia.
 - Shock.
 - Encefalopatías metabólicas: Fallo hepático, hipoglucemia, hipofosfatemia, hipotiroidismo.
 - Drogas depresoras del sistema nervioso central, incluido alcohol, que puede ser causante de coma.
3. Investigar si se han administrado drogas neurodepresoras y/o relajantes musculares.

Hemos de tener en cuenta que la muerte encefálica se define como el cese irreversible y permanente de las funciones de todas las estructuras cerebrales, lo cual no ha podido demostrarse que sea compatible con la vida en ningún estudio científico [3].

3. SELECCIÓN DE DONANTES CADÁVER

Para determinar si un paciente es candidato para donar sus órganos se ha de tener en cuenta

que esta persona esté en muerte cerebral y que posea una función renal normal. Además, se han de descartar patologías concomitantes, tales como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la presencia de neoplasias activas (no se incluyen los tumores cutáneos ni los primarios cerebrales) y que en el momento de la muerte no presente infecciones generalizadas [11].

Se observan como contraindicaciones absolutas para la donación el padecer VIH, una sepsis incontrolada, tuberculosis activa, hepatitis aguda, cualquier infección viral de origen desconocido y neoplasias malignas activas. Como contraindicaciones relativas se consideran que el paciente haya sido consumidor de drogas o haya mantenido relaciones sexuales de riesgo en los dos meses anteriores a la muerte [11].

Un caso especial es el de encontrar un tumor renal en el injerto antes de proceder al trasplante, lo cual viene principalmente condicionado por el aumento de la media de edad de los potenciales donantes. En el caso de considerar dicho riñón como viable (de lo cual hay muy pocos casos en la literatura), se recomienda la escisión de tumor *ex vivo* con margen oncológico para poder analizarlo histológicamente, realizar la nefrorrafia durante la cirugía de banco y proceder al trasplante como se realiza habitualmente. En una revisión sistemática sobre el tema en el que se analizan 109 pacientes con masas renales pequeñas en el injerto no pareció aumentar el riesgo de recidiva oncológica, manteniendo resultados funcionales similares a otros injertos [12].

Otra modalidad de candidato a la donación de órganos son los donantes a corazón parado o en asistolia, que son aquellos pacientes en los que se evidencia el cese irreversible de las funciones cardiorrespiratorias, con falta de respuesta a las maniobras de reanimación cardiopulmonar. Este tipo de donación se apoya y estimula por parte de la Asociación Europea de Urología, animando a los equipos de trasplante a incrementar el número de donantes de este tipo [13].

4. TRASPLANTE DE DONANTE VIVO

El abordaje ético de la donación de órganos se guía principalmente por los principios de beneficencia y de no maleficencia; es decir, el objetivo

es mejorar significativamente el pronóstico de supervivencia y rehabilitación del receptor, con un perjuicio mínimo o nulo para el donante. La escasez crónica de órganos de donantes fallecidos ha dado lugar a una aceptación más general de los trasplantes de donantes vivos, que se han consolidado debido a los buenos resultados obtenidos (según lo valorado por la supervivencia de los injertos y pacientes). Pueden aceptarse riñones de donantes emparentados y no emparentados, incluidos cónyuges, amigos y conocidos o donantes altruistas (donantes anónimos) o la donación renal cruzada [14].

Es de gran interés el estudio sistemático de los aspectos psicosociales en todas las parejas donante-receptor por parte de un psiquiatra o psicólogo clínico y de un trabajador social con experiencia en el ámbito del trasplante renal de donante vivo [14]. El bienestar físico y psicosocial del donante es de capital importancia. Cada donante debe contar con un asesor (es decir, un psiquiatra y el nefrólogo del equipo de evaluación de donantes) que le ofrezca asesoramiento imparcial sobre el proceso de donación y ha de existir una separación entre los equipos de receptores y donantes. Se ha de evaluar la capacidad del donante de tomar decisiones y se ha de respetar y proteger la confidencialidad del donante, realizándose esta evaluación en ausencia del receptor. El donante debe ser informado de los beneficios para la salud (física y mental) del receptor y los riesgos para la salud (física y mental) del donante. También debe excluirse la coacción y la ganancia secundaria (monetaria u otro tipo de ganancia personal). Hay que exponer los resultados, los beneficios psicológicos después de un trasplante satisfactorio (mayor autoestima) y el resentimiento o depresión después de un trasplante insatisfactorio [14].

5. TÉCNICAS DE EXTRACCIÓN RENAL EN EL DONANTE CADÁVER

5.1. EXTRACCIÓN RENAL SIMPLE

Colocado el paciente en posición de decúbito supino, se realiza una incisión xifo-pubiana en la línea media abdominal y otra incisión perpendicular a la misma a nivel umbilical. Posteriormente

se procede a la apertura de ambas gotieras parietocólicas y la movilización y embolsado del intestino delgado. Esta maniobra facilitará la identificación de ambos uréteres, que se seccionarán o a nivel de su cruce sobre los vasos iliacos o cerca de su entrada en la vejiga [11, 13, 15].

Tras la identificación y disección de los grandes vasos, se procederá a ligar la arteria aorta justo por encima de la bifurcación de las iliacas comunes y por encima de la salida de las arterias renales. Seguidamente, se introduce una cánula de irrigación que se asegura con otra ligadura distal por encima de la ya existente. Se procede asimismo a la ligadura de la vena cava inferior a los mismos niveles, pudiendo insertar una cánula para evacuación como alternativa a la venotomía. Una vez realizados estos pasos se comienza con la inyección de solución de perfusión a través de la cánula arterial. Se ha de asegurar que todas las ramas tanto de las arterias como de las venas renales hayan sido identificadas y ligadas (fundamentalmente las ramas gonadales y suprarrenales), así como los vasos mesentéricos y lumbares [11, 13, 15].

Cuando se comprueba la correcta perfusión de los órganos, éstos estarán preparados para poder ser extraídos. Según preferencias del cirujano que está llevando a cabo la intervención o por condiciones del quirófano, los riñones pueden ser extraídos individualmente o en bloque, procediéndose posteriormente a realizar la cirugía de banco [11, 13, 15].

De manera fisiológica, la vena renal derecha es más corta que la izquierda, hecho que puede corregirse mediante una variedad de técnicas que utilizan la vena cava inferior o la vena ilíaca externa del donante. También es común encontrar pedículos arteriales múltiples, pudiendo realizar cirugía reconstructiva de las mismas [11, 13, 15].

5.2. EXTRACCIÓN MULTIORGÁNICA

Para la extracción multiorgánica se realiza una incisión media ampliada con esternotomía cuando se van a incluir los órganos torácicos (que han de extraerse en primer lugar) en el acto quirúrgico [11, 13, 15].

A nivel abdominal se realiza la maniobra de Cattell de movilización intestinal y se procede a

la disección de los vasos principales desde el nivel infradiaphragmático hasta la bifurcación de los vasos iliacos. Se liga y secciona la arteria mesentérica inferior y se referencian los vasos mesentéricos superiores. Es importante realizar una meticulosa disección de los elementos del pedículo hepático (colédoco, vena porta y arteria hepática hasta tronco celiaco) [11, 13, 15].

En este tipo de intervención se introducen dos cánulas de irrigación abdominales: Una en la aorta de la misma manera descrita en la nefrectomía de cadáver, y otra a nivel de la vena mesentérica superior que se introduce hasta llegar a la vena porta. La perfusión se realizará simultáneamente en ambos territorios, junto con la de las vísceras torácicas, y posteriormente el orden de extracción será: Corazón, pulmones, hígado, páncreas, intestino delgado, riñones, córneas, huesos y piel [11, 13, 15].

6. TÉCNICAS DE EXTRACCIÓN RENAL EN EL DONANTE VIVO

Las fases quirúrgicas son similares a las de la nefrectomía realizada por enfermedades malignas o benignas del riñón. Existen diversos métodos de obtención de riñones de donantes vivos [16]:

- Vía transperitoneal clásica: A través de una incisión en la línea media o subcostal izquierda o derecha.
- Vía extraperitoneal sub o supracostal.
- Vía lumbar dorsal: La incisión puede realizarse por debajo de la duodécima costilla, con resección de ésta, o por encima de la duodécima costilla (extraperitoneal, extrapleural).
- Vía laparoscópica (incluyendo la asistida por robot): Transperitoneal o retroperitoneoscópica.

La extirpación laparoscópica del riñón es una técnica menos traumática, conlleva menos dolor y una hospitalización más breve, por lo que se recomienda esta técnica en equipos con suficiente experiencia. En el caso de optarse por la vía abierta, se debe intentar realizar a través de mini-incisión si es posible. Existe todavía poca evidencia de los resultados de la extracción laparoscópica asistida por robot como para poder hacer una recomendación al respecto [16].

Se recomienda la extracción del riñón izquierdo de un donante vivo debido a la mayor longitud de la vena renal izquierda. Antes de comenzar la incisión, se aumenta la diuresis del donante, normalmente administrando 25 g de manitol. El espasmo arterial puede evitarse mediante la aplicación externa de papaverina [16].

7. BIOPSIA DEL INJERTO RENAL

Existen varias razones por las cuales se realizan biopsias renales al injerto renal previo a la colocación de este [16]:

- Estudio histológico de la calidad del órgano antes del trasplante;
- Análisis histológico de lesiones focales, especialmente si se sospecha un tumor renal;
- Detección de posibles lesiones renales para tener como referencia para la comparación de posibles biopsias post-trasplante.

8. TÉCNICAS DE IMPLANTE DEL INJERTO RENAL

Se han descrito múltiples técnicas de implante renal desde la de Kuss. El lugar más común es la fosa iliaca derecha, aunque también se han descrito técnicas ortotópicas y en ocasiones el injerto renal ha de ser colocado en la fosa iliaca izquierda [13, 17].

8.1. IMPLANTE HETEROTÓPICO EN LA FOSA ILIACA

Se coloca al paciente en decúbito supino en hiperextensión. Tras sondaje vesical con sonda Foley de triple vía y las medidas de asepsia pertinentes, se procede a la realización de una incisión de Gibson derecha: Incisión pararrectal

curva desde el nivel umbilical hasta la sínfisis del pubis. Se accede por planos hasta el espacio pélvico retroperitoneal, siendo precisa la ligadura de los vasos epigástricos y la identificación del ligamento redondo en las mujeres (que se secciona) y el cordón espermático en los hombres (que se preserva). Acto seguido hemos de identificar y diseccionar los vasos ilíacos comunes y externos, eliminando meticulosamente el tejido linfático que los recubre para evitar la posterior aparición de linfocelos. Es importante identificar las ramas vasculares colaterales que pueden darnos problemas posteriormente en caso de ruptura accidental de las mismas. Por palpación vamos a comprobar si existen placas de ateroma en algún tramo de los vasos ilíacos para poder seleccionar el punto óptimo de anastomosis [13, 17].

Una vez preparado el campo, se extrae el riñón de sus envolturas estériles y se orienta su colocación en el receptor, siempre intentando mantener un medio frío mediante almohadas de compresas con hielo [13, 17].

Por facilidad anatómica se inicia el implante por la anastomosis venosa. Primero se clampa la vena iliaca común o externa con clamps de Bakey o de Satinsky para interrumpir la circulación sanguínea en el lugar de anastomosis (Figura 1). Después se procede a venotomía en elipse, ajustada al tamaño de la vena renal del injerto. Pasamos dos suturas de doble aguja de Prolene 6-0 en los extremos proximal y distal de la venotomía y de la vena renal del injerto, y realizamos la sutura continua de las caras anterior y posterior por separado (Figura 2). Una vez finalizada la anastomosis, se coloca una pinza de Bulldog en la vena renal del injerto y se abre el clamp, comprobando la estanqueidad de la sutura. Si es preciso, se darán los puntos de hemostasia necesarios [13, 17].

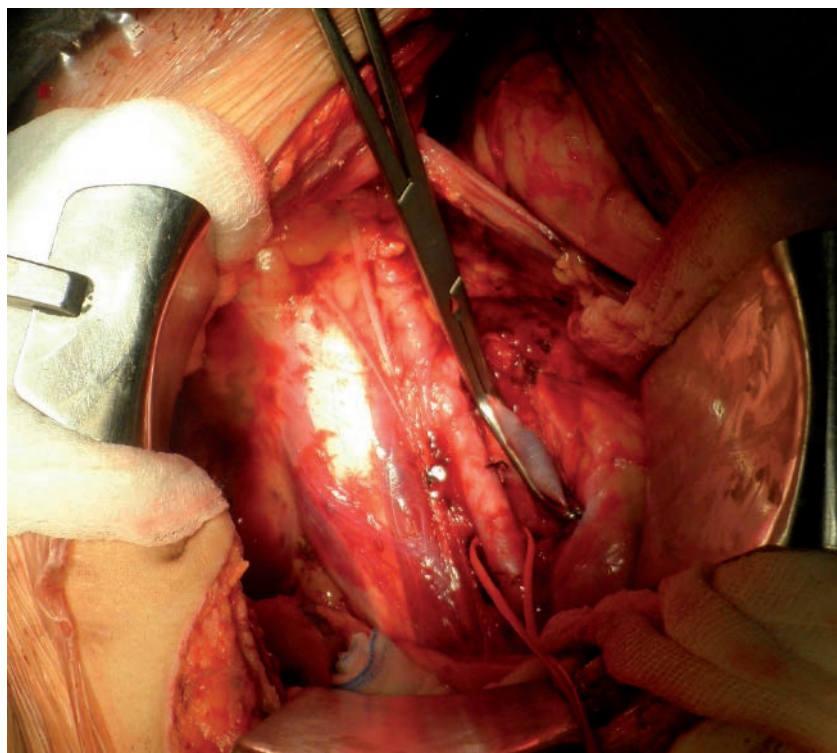


Figura 1. Clampaje lateral de vena iliaca común derecha para proceder a la apertura longitudinal, previa a la anastomosis con la vena del injerto. Se observa la arteria iliaca externa derecha, identificada con un lazo vascular de color rojo (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

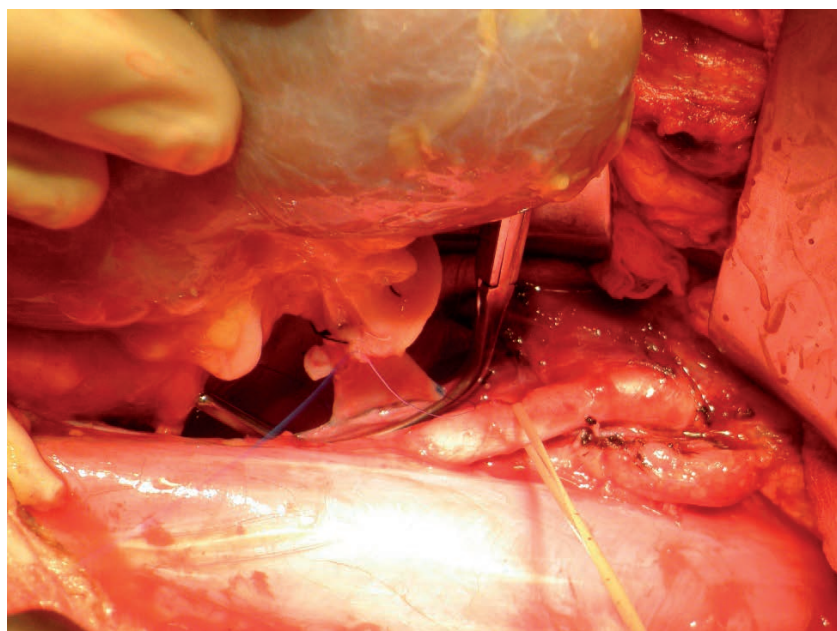


Figura 2. Anastomosis de la vena del injerto a la vena iliaca externa derecha del receptor del trasplante. Se observa apartada medialmente la arteria iliaca externa derecha, identificada con un lazo vascular de color amarillo (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

En segundo lugar, se procede a la anastomosis arterial. Igual que en el territorio venoso, se procede al clampaje del segmento de arteria elegido y se realiza una apertura en elipse de la pared arterial, teniendo especial cuidado en seccionar todas las capas de esta y evitando en la medida de lo posible las placas de ateroma. Posteriormente se emplean dos suturas de doble aguja de Prolene 5-0 (preferentemente con aguja Visi-Black®) que se pasarán por los extremos proximal y distal tanto de la arteria iliaca del receptor como de la arteria renal del injerto. Después se procederá a la anastomosis de las caras anterior y posterior con sutura continua por separado. Una vez finalizada

esta fase, se coloca otra pinza de Bulldog en la arteria renal y se desclampa la arteria iliaca del receptor. Igualmente se darán los puntos de hemostasia necesarios [10, 13].

Comprobadas ambas anastomosis y descartando posibles puntos de fuga de estas, se procederá al desclampaje definitivo, abriendo primero la pinza de Bulldog de la vena renal y después la de la arteria. En este momento hemos de observar la coloración uniforme del injerto, cómo este adquiere mayor turgencia y debemos revisar si existen puntos de sangrado a nivel del hilio renal o en la anastomosis (Figura 3) [13, 17].

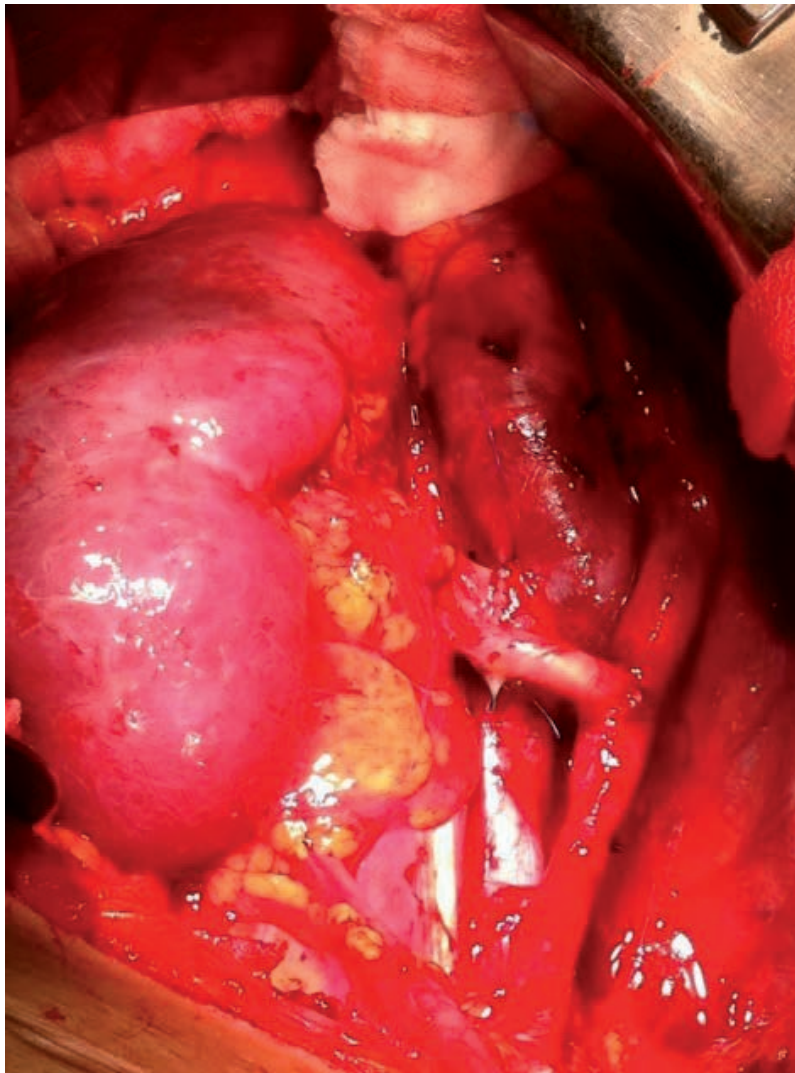


Figura 3. Riñón implantado en fosa iliaca derecha, tras desclampaje (Fuente: archivo personal de la Dra. Padilla Fernández de trasplante realizado en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007 España).

Finalizada la parte vascular, hemos de realizar la anastomosis de la vía urinaria. La ureteroneocistostomía puede realizarse tanto con técnicas intra como extravesicales, pero siempre con maniobras antirreflujo. Describiremos las técnicas clásicas, de las cuales ha habido múltiples variaciones [13, 17].

Leadbetter y Politano describieron en 1958 la técnica de reimplante ureteral transvesical. Se procede a la apertura de todas las capas de la vejiga de manera longitudinal. Se realizan dos incisiones paralelas separadas unos 2-3 cm sólo sobre la capa mucosa, y con tijeras curvas o con disector se crea un túnel submucoso que une ambos orificios sin lesionar la mucosa [18].

Desde el exterior se abren el resto de las capas vesicales justo por encima del extremo superior del túnel, por donde se va a introducir el uréter distal. Una vez en la luz vesical, se pasará cuidadosamente a través del túnel, recortando el uréter sobrante y espatulando su extremo para proceder a la anastomosis con puntos sueltos con la mucosa vesical. Se coloca un catéter doble J tutor y se cierra la cistostomía según técnica habitual [18].

La técnica extravesical fue descrita en 1961 por Lich [19] y en 1962 por Gregoir [20], desarrollando posteriormente una modificación el equipo de Taguchi. Se mantiene la vejiga a repleción, llenándola a través de la sonda con suero fisiológico. Se realiza una cistostomía atravesando la serosa y la capa muscular de la vejiga, pero respetando la capa mucosa, que se abomba. El extremo distal del uréter se espátula para realizar una anastomosis con sutura reabsorbible de 4-0 a la mucosa vesical tras la apertura de esta, dejando un catéter doble J tutor. Posteriormente, se cierran la capa muscular y adventicia por encima del uréter como técnica antirreflujo.

El implante se realizará en la fosa iliaca izquierda en caso de trasplante simultáneo reno-pancreático, en pacientes obesos y en aquellos que reciban su segundo trasplante. También puede ser de elección cuando los vasos del riñón sean cortos [19, 20].

8.2. IMPLANTE RENAL ORTOTÓPICO

Esta técnica fue descrita en España por Gil-Vernet en 1978. En ella, el riñón se

implanta en la fosa renal izquierda tras haber realizado nefrectomía del riñón nativo a través de una lumbotomía postero-lateral, en la que se preservan la pelvis renal y las venas nativas que serán utilizadas en el implante. El aporte arterial del injerto vendrá dado por la arteria esplénica, que será seccionada a la altura de su bifurcación y será extraperitonizada. La anastomosis urinaria es pielo-piélica con catéter doble J y sutura reabsorbible [9].

Actualmente, esta técnica está en desuso debido a que supone una mayor dificultad y a que el implante heterotópico ha demostrado grandes resultados. El grupo de Gil-Vernet restringe esta técnica a 3 casos [9]:

- 1) Trombosis o agenesia de la cava.
- 2) Enfermedad ateromatosa aortoiliaca (estenosis o aneurisma).
- 3) Tercer trasplante (generalmente se intenta otro trasplante heterotópico con trasplantectomía del injerto previo).

9. INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA DE TRASPLANTE RENAL

Los pacientes en insuficiencia renal candidatos a trasplante renal han de ser estudiados cuidadosamente por un equipo multidisciplinar integrado por nefrólogos, urólogos, inmunólogos y anestesiólogos. Los receptores suelen ser personas con múltiples comorbilidades asociadas a su enfermedad renal que van a ser sometidas a una cirugía abdominal con componente tanto vascular como urológico y que posteriormente van a presentar una inmunosupresión inducida por fármacos [11, 13].

La anamnesis urológica ha de estar dirigida a conocer antecedentes de litiasis, tumores, infecciones urinarias, malformaciones congénitas, cirugías abdominales previas, etc. También es importante saber si el paciente presenta diuresis residual o síntomas sugerentes de problemas obstructivos miccionales [11, 13].

La exploración física es especialmente importante en los pacientes con poliquistosis renal, ya que sus riñones pueden alcanzar un gran tamaño y llegar hasta el espacio pélvico, lo que dificultaría el implante renal por falta de espacio (frecuentemente requerirán una nefrectomía

previa al trasplante). Otros datos a tener en cuenta son el índice de masa corporal del paciente, saber si ha recibido trasplantes previos o si está siendo sometido o lo ha sido a diálisis peritoneal [11, 13].

En la analítica de sangre se ha de solicitar hemograma y bioquímica completos, junto con determinaciones de PTH (muchos pacientes con insuficiencia renal padecen de hiperparatiroidismo), PSA en varones y serología vírica [11, 13].

Dentro de las pruebas complementarias suele recomendarse la realización de radiografías de tórax y abdomen, mamografía y citología ginecológica en mujeres, de electrocardiograma y ecocardiograma. Otras pruebas opcionales son la coronariografía y la valoración por parte de Psiquiatría, Cirugía Vasculor u otras especialidades. Todos los pacientes serán sometidos a ecografía abdominal, pero en algunos casos el estudio se complementará con TAC o angio-TAC, RMN o UroRMN y cistografía miccional [11, 13].

10. COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA DEL TRASPLANTE RENAL

Debemos sospechar una complicación cuando se presenta una disminución de diuresis, dolor, fiebre, malestar general y/o vómitos, acompañados de aumento de la urea y la creatinina, y frecuentemente leucocitosis [11, 13].

Desde el punto de vista médico, podemos encontrarnos con rechazo agudo o subagudo del trasplante, necrosis tubular aguda, agudización de enfermedades previas o infecciones [11, 13].

Desde el punto de vista quirúrgico distinguimos distintas fases en las que podemos encontrar complicaciones [11, 13]:

- Perioperatorias:
 - o En el injerto: Laceraciones parenquimatosas, rotura de la cápsula renal, lesiones de arteria y/o vena renal y/o uréter.
 - o En el receptor: Lesiones neurológicas, vasculares, peritoneales, intestinales y/o en el aparato urinario.
- Postoperatorias:
 - o Vasculares: Trombosis o hemorragia tanto arterial como venosa (suelen aparecer de manera precoz) o estenosis tardía de la arteria renal.
 - o Linfáticas: Linfocele o linforrea.
 - o Parenquimatosas: Rotura del injerto tras la biopsia renal (suele ser en el contexto de un rechazo agudo).
 - o Ureterales: Fístulas y/o estenosis. Cuando aparecen de manera precoz suelen ser por haber aplicado una mala técnica quirúrgica, mientras que si son tardías suelen traducir un déficit de irrigación del extremo distal.

Para diagnosticar estas complicaciones podemos apoyarnos en distintas pruebas de imagen: Gammagrafía isotópica, eco-Doppler renal, urografía intravenosa (si el paciente mantiene niveles de creatinina normales), pielografía percutánea y TAC, fundamentalmente [11, 13].

En ocasiones se precisa retirar el injerto, lo que se denomina trasplantectomía (Figura 4). Suele indicarse cuando el riñón no ha funcionado en el primer mes tras su implante, o después si produce problemas inmunológicos crónicos que no pueden ser controlados con fármacos. Cuanto más tiempo pase entre el trasplante y la trasplantectomía, más difícil será ésta [11, 13].

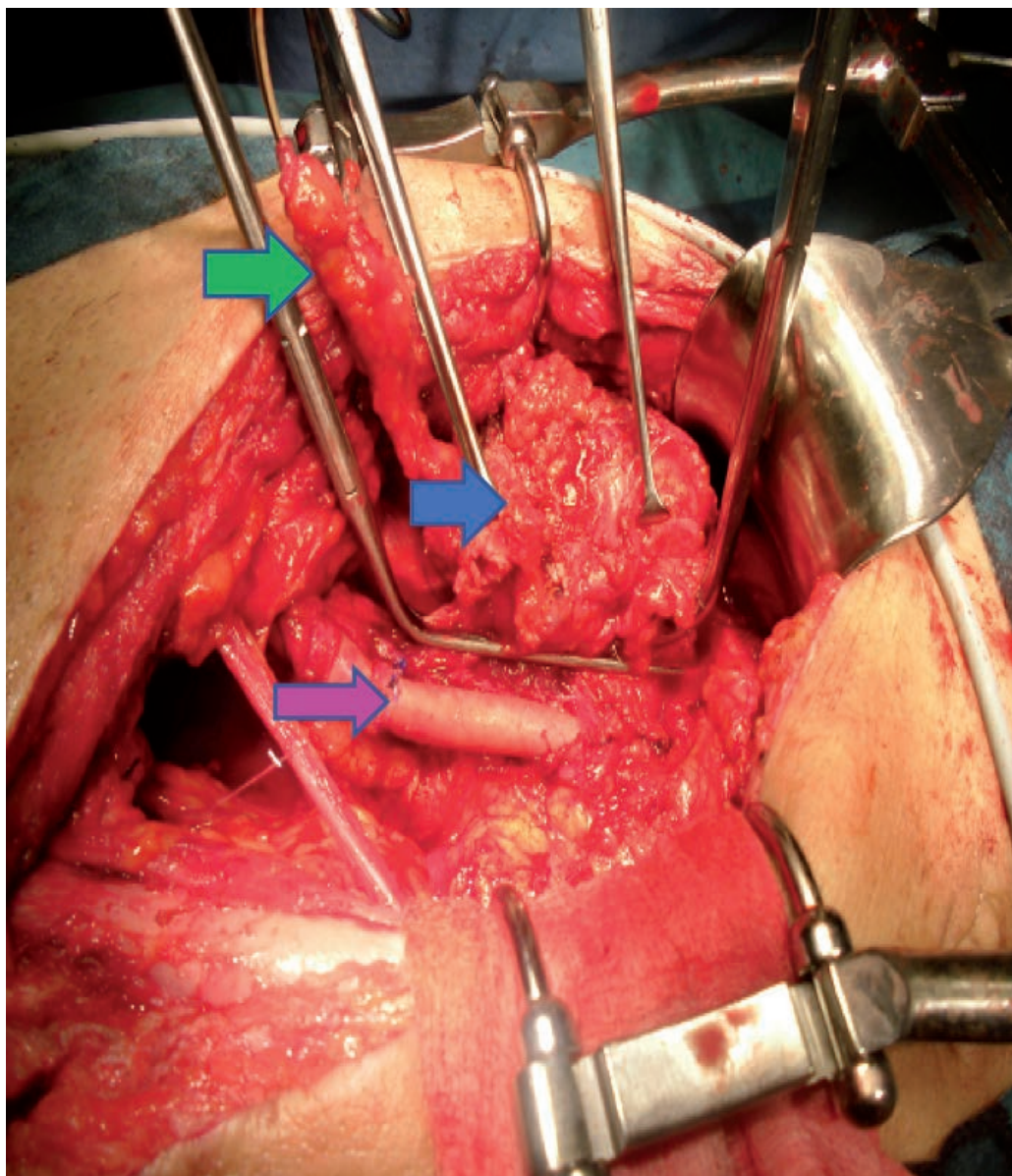


Figura 4. Trasplantectomía en paciente con pérdida del injerto renal (flecha de color azul) a los 2 años del trasplante. Se observa ya extraído el uréter (flecha de color verde), y la arteria iliaca externa derecha (flecha de color rosa) (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

ANEXO ABREVIATURAS

IRC: insuficiencia renal crónica
ERT: enfermedad renal terminal
TAC: tomografía axial computarizada
RMN: resonancia magnética nuclear
AngioTAC: tomografía axial computarizada de vasos sanguíneos

BIBLIOGRAFÍA

1. Kälble T, L.M., Nicita G, Sells R, Burgos F, Wiesel M, *EAU Guidelines on Renal Transplantation*. European Urology, 2004. 47(2): p. 156-66.
2. Cases A, M.F., Grinyó J, *Tratamiento sustitutivo de la función renal*, in *Medicina Interna 15 ed*, R.C. Farreras P, Editor. 2004, Elsevier: Madrid. p. 889-96.

3. Heng D, X.W., Regan M, Warren M, Golshayan A, Sahi C, et al, *Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study.* J. Clin. Oncol, 2009. **27**(34): p. 5794-9.
4. Trasplantes, O.N.d., *Memoria de Actividad de Donación y Trasplante Renal en España 2019*, M.d. Sanidad, Editor. 2019: España.
5. Andreu J, T.J., *La era de los trasplantes.* Med Clin (Barc), 1993. **100**(1): p. 32-4.
6. Kuss R, T.J., Milliez P, *Some attempts at kidney transplantation in man.* Mem Acad Chir (Paris), 1951. **77**(22-23-24): p. 755-64.
7. Murray J, M.J., Harrison J, *Kidney transplantation between sevenpairs of identical twins.* Ann Surg, 1958. **148**: p. 343-59.
8. Ploeg R, G.D., McAnulty J, Southard J, Belzer F, *Successful 72-hour cold storage of dog kidneys with UW solution.* Transplantation, 1988. **46**(2): p. 191-6.
9. Gil J, G.A., Caralps A, Carretero P, Talbot R, Andreu J, et al., *Orthotopic renal transplant and results in 139 consecutive cases.* J Urol, 1989. **142**(2): p. 248-52.
10. *Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad.*, M.D.S. SSEI, Editor. 2012: España.
11. Barry J, J.M., Conlin M., *Trasplante renal*, in *Campbell-Walsh Urología. 9 ed.*, K.L. Wein A, Novick A, Partin A, Peters C, Editor. 2008, Médica Panamericana: Buenos Aires, Argentina. p. 1295-324.
12. Hevia V, H.R., Fraser C, Maxim H, Boissier R, Boissier R, et al, *Effectiveness and Harms of Using Kidneys with Small Renal Tumors from Deceased or Living Donors as a Source of Renal Transplantation: A Systematic Review.* Eur. Urol. Focus., 2019. **5**(3): p. 508-17.
13. Romero E, C.V., Gozález M, *Trasplante renal*, in *Libro del Residente de Urología*, C.J. Castiñeiras J, Franco de Castro A, Gausa L, Robles J, Sánchez M, et al., Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 1099-115.
14. Gentil M, P.P., *Estudio y selección del donante vivo de riñón.* Nefrologia, 2010. **30**(2): p. 47-59.
15. F, H., *Nefrectomía de donador cadáver*, in *Atlas de cirugía urológica.* 1993, Nueva Editorial Interamericana. p. 763-8.
16. Breda A, B.K., Figueiredo A, García E, Olsburgh J, Regele H, et al., *EAU Guidelines on Renal Transplantation*, in *EAU Guidelines.* 2020, EAU Guidelines Office: Arnhem, The Netherlands.
17. P, L., *Manual de Cirugía del trasplante renal. 1 ed*, ed. C.P. Talbot-Wright R. 1995, Barcelona, España: Médica Panamericana.
18. Politano V, L.W., *An operative technique for the correction of vesicoureteral reflux.* J Urol, 1958. **79**(6): p. 932-41.
19. Lich R, H.L., Davis L., *Recurrent urosepsis in children.* J Urol, 1961. **6**: p. 554.
20. W, G., *Congenital vesico-ureteral reflux.* Acta Urol Belg, 1962. **30**: p. 286-300.

CAPÍTULO 18

LAPAROSCOPIA Y ROBÓTICA EN UROLOGÍA

Dra. D^a. CRISTINA SALVATIERRA PÉREZ

Médica Adjunta Especialista de Urología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz.

Dr. D. ALEJANDRO MARTÍN PARADA

Médico Adjunto Especialista en Urología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

1. DESARROLLO DE LA LAPAROSCOPIA EN UROLOGÍA

En 1901 George Kelling fue el primero en utilizar el cistoscopio urológico para introducirlo, a través de un orificio abierto en la pared abdominal de un perro con el objetivo de inspeccionar el contenido intestinal del animal. Denominó a esta técnica «celioscopia» y sus resultados fueron presentados en el Congreso de la Sociedad Médica y de Biología Germana de Hamburgo [1]

Pero no es hasta 1910, cuando H. C. Jacobeus usa el cistoscopio en humanos introduciéndolo en el abdomen a través de un trocar utilizando agua o aire para distender la cavidad abdominal, denominó al método «Laparoscopia», técnica que reprodujo en el tórax [2].

En 1929 Kalk introduce mejoras en las ópticas y crea la de 135° con visión oblicua; Zollikofer, en 1934, utiliza dióxido de carbono en lugar de aire para la insuflación abdominal, de modo que disminuye el riesgo de embolia gaseosa y la irritación peritoneal [3].

Tras varias décadas de mejoría de la técnica de del instrumental el ginecólogo Kurt Semm diseña el insuflador automático y gran variedad de instrumentos de trabajo. Además, realiza numerosos tratados de procesos quirúrgicos reglados,

por lo que es considerado el padre de la laparoscopia [4].

A finales de la década de los 80 Mounet y Dubois introducen la laparoscopia en el campo de la cirugía del aparato digestivo al realizar colecistectomías por esta vía [5, 6].

La introducción en el mundo de la urología fue algo más tardía debido a la dificultad del acceso de los órganos urológicos, todos retroperitoneales. Fue Bartel en 1969 quien realizó la primera retroperitoneoscopia aunque no consiguió lograr un adecuado espacio de trabajo [7].

La primera referencia a la aplicación de la laparoscopia en Urología fue publicada en 1976 por Cortesi, el cual describió su utilidad para localizar testículos no descendidos intraabdominales en adultos [8].

Sánchez de Badajoz, en 1988, comienza a realizar la varicocelelectomía por vía transperitoneal [9].

En 1990 Clayman realiza la primera nefrectomía laparoscópica experimental en porcino por vía transperitoneal; posteriormente perfeccionó el procedimiento y pudo aplicarlo en humanos el 25 de junio de ese mismo año [10], el siguiente paso lo dio Schuessler en 1991 al realizar una linfoadenectomía ilioobturatriz para el estadiaje del carcinoma prostático [11].

Desde este momento comienza a verse la laparoscopia como la siguiente gran revolución en Urología de manera similar a lo ocurrido en su momento con la endourología y la litotricia extracorpórea por ondas de choque. Se van sucediendo las publicaciones sobre nuevas aplicaciones en Urología realizándose técnicas cada vez más complejas.

Gaur logra, con la ayuda de un globo neumático, efectuar una disección atraumática del espacio [12] lo que hace accesible la vía a través de la que realiza una nefrectomía en 1992, seguida de una pielotomía y una pieloplastia [13].

En 1992 se describieron la liberación ureteral («ureterolisis»), la marsupialización de quistes renales sintomáticos, la primera adrenalectomía, la linfadenectomía retroperitoneal en el cáncer de testículo y la primera cistectomía laparoscópica [14].

Lowe describe la primera cistectomía parcial en 1992 [15], Das, la primera diverticulotomía vesical y Schuessler la primera prostatectomía radical laparoscópica [16]. Las primeras experiencias en prostatectomía radical laparoscópica fueron decepcionantes. Schuessler publicó en 1997 su experiencia en 9 pacientes considerándola una técnica posible de realizar, pero desaconsejando el procedimiento por el excesivo tiempo quirúrgico (en torno a nueve horas) y la morbilidad postoperatoria, no encontrando ventajas sobre la cirugía abierta [17]. Sin embargo, poco después, Guilleneau publica sus series con resultados prometedores (tiempo quirúrgico en torno a 4,5 horas con morbilidad baja y resultados oncológicos y funcionales comparables a la cirugía abierta), describiendo las ventajas de una visión muy mejorada en comparación con la cirugía abierta lo que permitía una disección más precisa [18].

Poco a poco se fue demostrando que prácticamente cualquier técnica quirúrgica podía realizarse por vía laparoscópica y se fue extendiendo su uso, dando la razón a las palabras de Beling, que, ya en 1939, predijo que la peritoneoscopia acabaría extendiéndose cuando se fueran conociendo sus ventajas. En 1993, para algunos ya se predecía que para el año 2000, la mayor parte de las intervenciones que en ese momento se

realizaban por vía abierta se realizarían por vía laparoscópica.

A mediados de los años 90 la alta complejidad de muchas de las técnicas quirúrgicas urológicas, que condicionaba prolongados tiempos quirúrgicos, y la falta de cirugías simples que posibilitaran el aprendizaje del manejo del instrumental laparoscópico hicieron que durante varios años la evolución y la expansión de la laparoscopia urológica se ralentizasen.

Además, la linfadenectomía de estadificación en el cáncer de próstata perdió indicaciones tras la aparición de guías de práctica clínica que recomiendan obviar la misma en pacientes seleccionados.

Una revisión publicada en 1995 demostraba que, incluso en manos expertas y a pesar de los avances en instrumental, los tiempos eran significativamente más largos que en cirugía abierta [19]. Además, según algunos trabajos, en el mejor de los escenarios, la laparoscopia sólo sería capaz de aplicarse al 16% de los pacientes operados en un servicio de Urología de un hospital (el resto son intervenidos por vía endoscópica) y, de hecho, en el año 1994, los urólogos con formación laparoscópica sólo aplicaban dicha técnica al 2,3% de sus pacientes [20].

A pesar de ello se continuó evolucionando en el desarrollo de técnicas, se realizaron las primeras nefrectomías de donante vivo y se continuaron ampliando las indicaciones de técnicas previamente desarrolladas [21]. En el año 1993 Sánchez de Badajoz publica el primer caso de cistectomía radical realizando un conducto ileal de forma extracorpórea [22]. En el año 2000 se describió la primera cistoprostatectomía con conducto ileal realizado de forma totalmente laparoscópica [23], en el año 2001 la primera cistoprostatectomía con derivación urinaria continente realizada también completamente laparoscópica (Mainz II) [24]. y en el año 2002 la primera neovejiga ileal realizada de forma completamente intracorpórea [25].

En el momento actual el grado (Figura 1) de desarrollo de las técnicas es enorme, si bien la implantación de la cirugía urológica laparoscópica presenta una gran variabilidad tanto entre países como entre centros del mismo país.

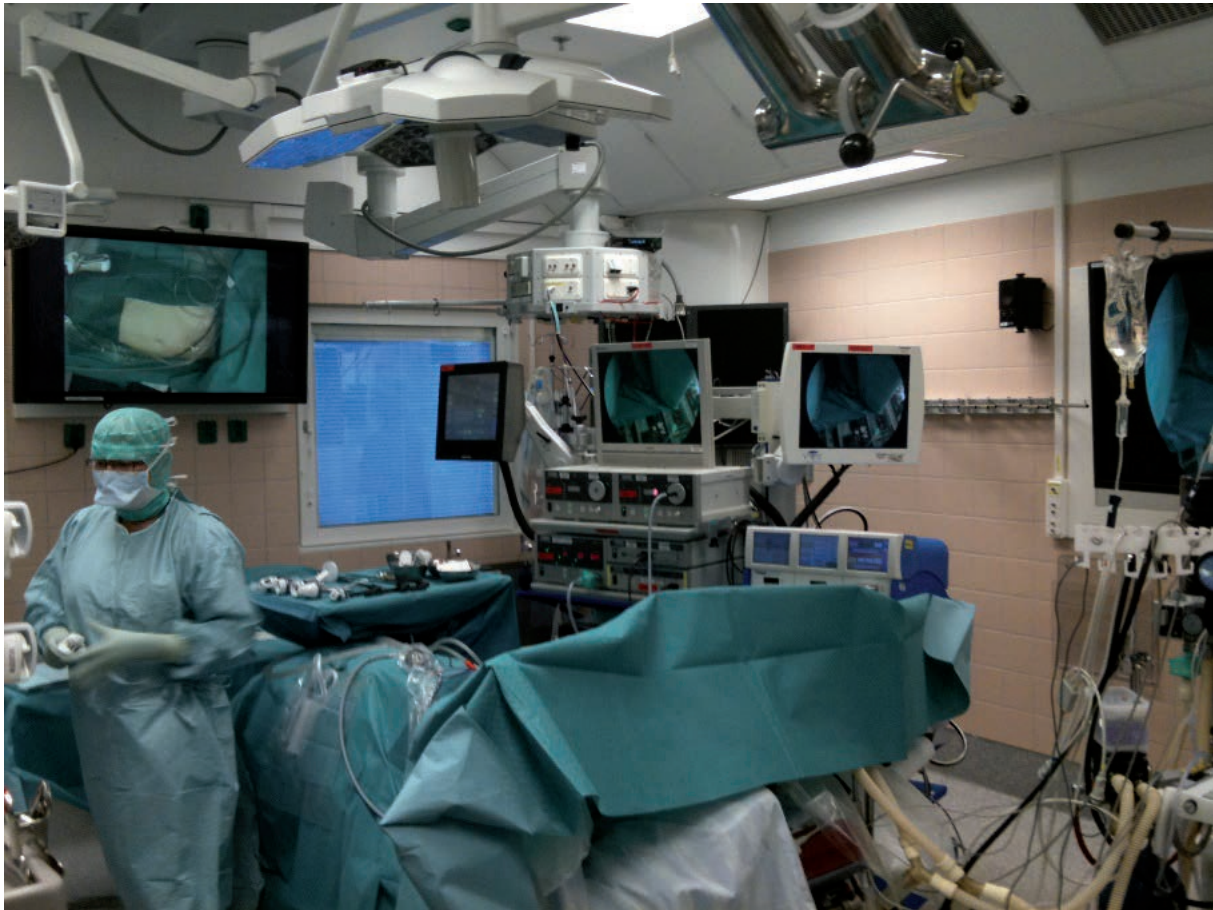


Figura 1. Quirófano laparoscópico de un hospital europeo (Fuente: Archivo personal Dr. Alejandro Martín Parada, Urólogo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

La tabla 1 resume los hitos en laparoscopia urológica:

AÑO	AUTOR	TÉCNICA
1976	Cortesi	Identificación de testes no descendidos en adultos
1979	Wickham	Ureterolitotomía
1980	Hald	Estadaje laparoscópico del cáncer de próstata
1985	Eshghi	Control laparoscópico de nefrolitotomía percutánea
1990	Winfield	Estudios animales sobre aplicación de la laparoscopia
1990	Griffith	Linfadenectomía laparoscópica en cáncer de próstata
1991	S. de Badajoz	Varicocelectomía laparoscópica
1991	McCullough	Drenaje de linfocele
1991	Clayman	Nefrectomía simple
1991	Clayman	Nefroureterectomía

AÑO	AUTOR	TÉCNICA
1991	Vancaillie	Suspensión del cuello vesical
1992	Kavoussi	Ureterolisis
1992	Gagner	Adrenalectomía
1992	Morgan	Quistectomía renal
1992	Rukstalis	Linfadenectomía retroperitoneal en cáncer testicular
1992	Schuessler	Prostatectomía radical
1992	Chandhoke	Nefrectomía parcial en modelo porcino
1992	Lowe	Cistectomía parcial
1992	Das	Diverticulectomía vesical
1992	Parra	Cistectomía laparoscópica por piocisto
1993	S. de Badajoz	Cistectomía laparoscópica por tumor con conducto ileal
1993	Winfield	Nefrectomía parcial en humano
1993	Gaur	Nefrectomía retroperitoneal
1993	Schuessler	Pieloplastia desmembrada
1995	Ratner	Nefrectomía de donante vivo
2000	Gill	Cistectomía radical con conducto ileal
2001	Türk	Cistectomía con derivación continente (Mainz II)
2002	Gill	Cistectomía radical con neovejiga ileal (Studer)

Tabla 1. Hitos en laparoscopia urológica (Fuente: elaborado por Dra. D^a. Cristina Salvatierra Pérez Médico Adjunto Especialista de Urología del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz. Cádiz 11009, España).

2. LAPAROSCOPIA EN ESPAÑA

En España durante la década de los noventa tan sólo un pequeño número de hospitales realizaban este tipo de cirugías y de forma más bien ocasional. Durante esos años, principalmente se realizaban linfadenectomías de estadificación en cáncer de próstata y suspensiones del cuello vesical. Ambas técnicas se han ido abandonando posteriormente, la primera debido a la disminución de sus indicaciones, al aplicar tablas de riesgo de adenopatías positivas y la segunda por sus malos resultados a largo plazo [26, 27].

Realmente se puede considerar que la verdadera incorporación de la Urología nacional a la cirugía laparoscópica (Figura 2) comenzó a generalizarse a partir del año 2002 y ha ido aumentando considerablemente desde entonces [25].

En el año 2004 se publicó la primera serie nacional sobre nefrectomía laparoscópica de donante vivo [28].

Reflejo también del desarrollo y la consolidación de la cirugía urológica laparoscópica lo constituye el cambio de nombre del Grupo de Trabajo de Litiasis y Endoscopia que en el año 2003 pasa a denominarse Grupo de Trabajo de Litiasis, Endourología y Laparoscopia Urológica [28].

Hasta diciembre de 2004 se habían realizado 3471 intervenciones, siendo la más frecuente la prostatectomía radical, seguida del Burch laparoscópico, técnica actualmente en desuso [29].

En el año 2006 se estima que más de 55 centros españoles realizan cirugía laparoscópica urológica [30].



Figura 2. Urólogos en prácticas con animal de experimentación en el CCMIJU (Centro de Cirugía de Mínima Invasión Jesús Usón). Modelo porcino de trasplante laparoscópico (Fuente: Archivo personal Dr. Alejandro Martín Parada, Urólogo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

3. SITUACIÓN ACTUAL DE LA LAPAROSCOPIA EN UROLOGÍA

La cirugía laparoscópica ha alcanzado un enorme grado de desarrollo en países como Francia, Alemania o Estados Unidos. Actualmente la vía laparoscópica constituye la vía de abordaje de elección para algunas de las patologías urológicas, mientras que para otras es una técnica plenamente aceptada, siendo una alternativa establecida a la cirugía abierta, y para algunas más se encuentra aún en proceso de evaluación.

A continuación, se analiza la situación actual para las patologías más frecuentemente intervenidas en Urología: Adrenalectomía, nefrectomía simple, nefrectomía radical, nefrectomía parcial, nefroureterectomía,

pieloplastia, prostatectomía radical y cistoprostatectomía radical.

3.1. ADRENALECTOMÍA

La primera adrenalectomía laparoscópica fue descrita por Gagner en 1992. Al ser la glándula suprarrenal un órgano retroperitoneal profundo, de difícil acceso, son necesarias grandes incisiones para acceder a la misma [31].

El acceso laparoscópico (Figura 3) rápidamente demostró sus ventajas con respecto a la cirugía abierta, permitiendo una menor estancia, un menor dolor postoperatorio con una menor necesidad de analgésicos, un menor sangrado, una recuperación y reincorporación a las tareas habituales más precoz, con un tiempo

quirúrgico competitivo y comparable al de la cirugía abierta, con una tasa de complicaciones del 10,9% frente al 35,8% en el procedimiento abierto [31].

Existen cuatro tipos de acceso laparoscópico para la glándula adrenal: transperitoneal anterior, transperitoneal lateral, retroperitoneal lateral y retroperitoneal posterior. El acceso más utilizado en la literatura es el transperitoneal. Con el tiempo, las indicaciones se fueron ampliando a patologías inicialmente consideradas una contraindicación, como puede ser el feocromocitoma, o la patología tumoral maligna, y se han ido abordando casos más complejos, como patología bilateral o grandes masas suprarrenales. Para algunos autores, el carcinoma adrenal requiere una exéresis en bloque, que debe realizarse mediante cirugía abierta, recomendando este acceso para todas las masas mayores de 8 cm., mientras que, para otros, se considera aceptable la adrenalectomía laparoscópica en pacientes seleccionados

con metástasis adrenales solitarias o carcinoma adrenal primario órgano confinado de pequeño tamaño [31].

También, en los últimos años se ha descrito la cirugía parcial en casos de tumores benignos bilaterales, en casos de glándula suprarrenal única y en casos de tumores múltiples, como ocurre en el síndrome MEN 2 [31].

Las contraindicaciones para la adrenalectomía laparoscópica incluyen riesgo cardiopulmonar inaceptable, coagulopatía no corregida, el carcinoma de gran tamaño con invasión de estructuras adyacentes o con presencia de adenopatías evidentes. Ni la obesidad ni la cirugía abdominal previa son consideradas contraindicaciones para el abordaje laparoscópico [31].

3.2. NEFRECTOMÍA

La primera nefrectomía laparoscópica fue realizada por Clayman en 1991 [10].

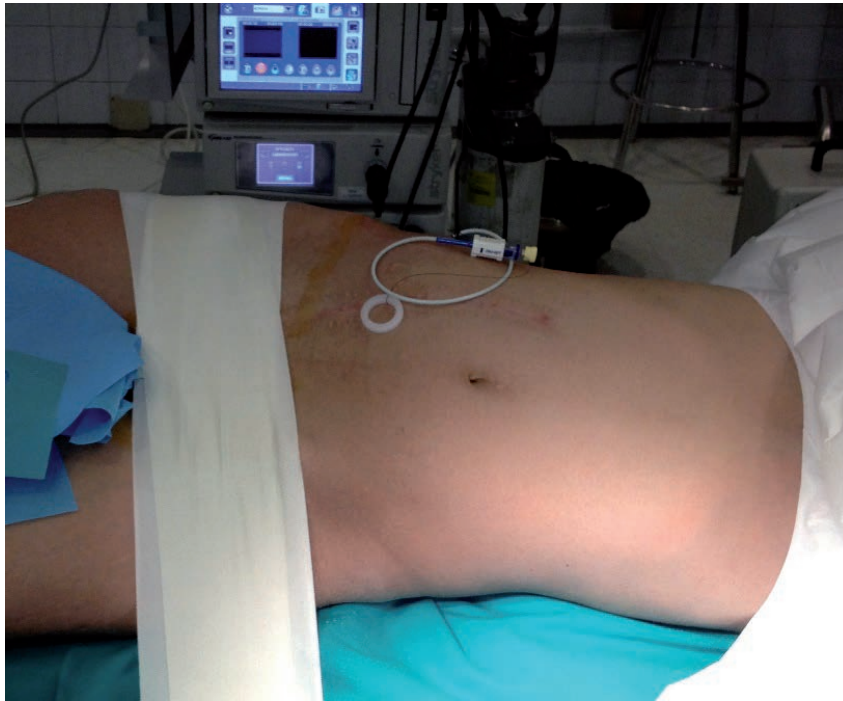


Figura 3. Posición de nefrectomía derecha (Fuente: Archivo personal Dr. Alejandro Martín Parada, Urólogo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Nefrectomía simple

Actualmente la nefrectomía laparoscópica simple (Figura 4) es considerada el tratamiento

de elección para la nefrectomía de riñones no funcionantes por enfermedad benigna en muchos centros del mundo, habiéndose demostrado

una menor morbilidad y estancia hospitalaria con respecto a la cirugía renal abierta, así como una convalecencia menor [32].

Las indicaciones comprenden la atrofia hidronefrótica que requiera nefrectomía, la hipertensión renovascular, la enfermedad renal quística adquirida (diálisis), la poliquistosis renal sintomática, la displasia renal multiquística y la donación renal para trasplante renal [33].

La tasa de complicaciones se relaciona con la patología renal subyacente, presentando la patología renal inflamatoria una tasa de conversión y de complicaciones más alta. La utilización de un acceso trans o retroperitoneal depende principalmente de la preferencia del cirujano, no habiéndose demostrado ninguna ventaja de uno de ellos sobre el otro. Aunque el tiempo quirúrgico parece ser ligeramente menor con el acceso retroperitoneal, las tasas de transfusión, complicaciones, estancia y requerimientos analgésicos son similares [34].



Figura 4. Pieza quirúrgica de nefrectomía radical laparoscópica de carcinoma de células claras estadio pT3 (Fuente: Archivo personal Dr. Alejandro Martín Parada, Urólogo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Nefrectomía radical

Actualmente la nefrectomía radical es el único tratamiento curativo para el carcinoma de células renales. En muchos centros mundiales la nefrectomía radical laparoscópica se ha convertido en la técnica de elección, reemplazando a la cirugía abierta [35].

La indicación de cirugía laparoscópica habitualmente se hace en función del tamaño tumoral, si bien probablemente sea más importante el estadio clínico, ya que es fundamental tener en cuenta la posible extensión local del tumor, además de su tamaño [35].

En principio, todos los tumores renales en estadio T1 o T2 son abordables por laparoscopia incluso con tamaños de hasta 15 cm ya que al estar el tumor cubierto por la fascia de Gerota se evita el contacto directo con el mismo, reduciéndose el riesgo de diseminación [35].

El acceso puede realizarse por vía trans (Figura 5) o retroperitoneal, pero en tumores grandes, mayores de siete u ocho cm. es recomendable la vía transperitoneal. Algunos autores recomiendan la vía retroperitoneal en caso de cirugía abdominal previa importante. Habitualmente, tanto por vía trans como retroperitoneal, la pieza es extraída intacta a través de una pequeña incisión de 5 ó 6 cm [34].

La existencia de trombo en la vena renal no es una contraindicación formal siendo factible la cirugía laparoscópica. La extensión del trombo a la vena cava incrementa la dificultad técnica del procedimiento, habiéndose descrito la nefrectomía videoasistida. En estos casos se realiza la disección del riñón, pedículo y cava laparoscópicamente, así como el clipado y sección de la arteria renal, tras lo cual mediante una incisión se clampa la cava incluyendo el trombo, se extrae la pieza con el trombo en bloque y se cierra la cava con una sutura continua [36].

La obesidad ya no debe ser considerada una contraindicación, ya que, aunque la cirugía es más complicada en este tipo de pacientes, la tasa de complicaciones, de conversión, así como la estancia y la recuperación son similares a las de los no obesos. De hecho, los pacientes obesos obtienen más beneficios que los delgados de la cirugía laparoscópica, por su menor morbilidad y dolor postoperatorio, al evitarse la realización de las incisiones de mayor tamaño que requeriría la cirugía abierta [37].

Son factores de riesgo que pueden contraindicar la cirugía laparoscópica las enfermedades cardiopulmonares severas, coagulopatías no controladas, accidentes cerebrovasculares o cardiovasculares recientes y trombosis venosa profunda reciente [37].

El tiempo quirúrgico es variable según las series, oscilando en general entre 2,3 y 5,5 horas. Desde el punto de vista oncológico no existen diferencias entre la cirugía laparoscópica y la abierta, con supervivencias a los 5 años de 92 y 91% respectivamente [37].

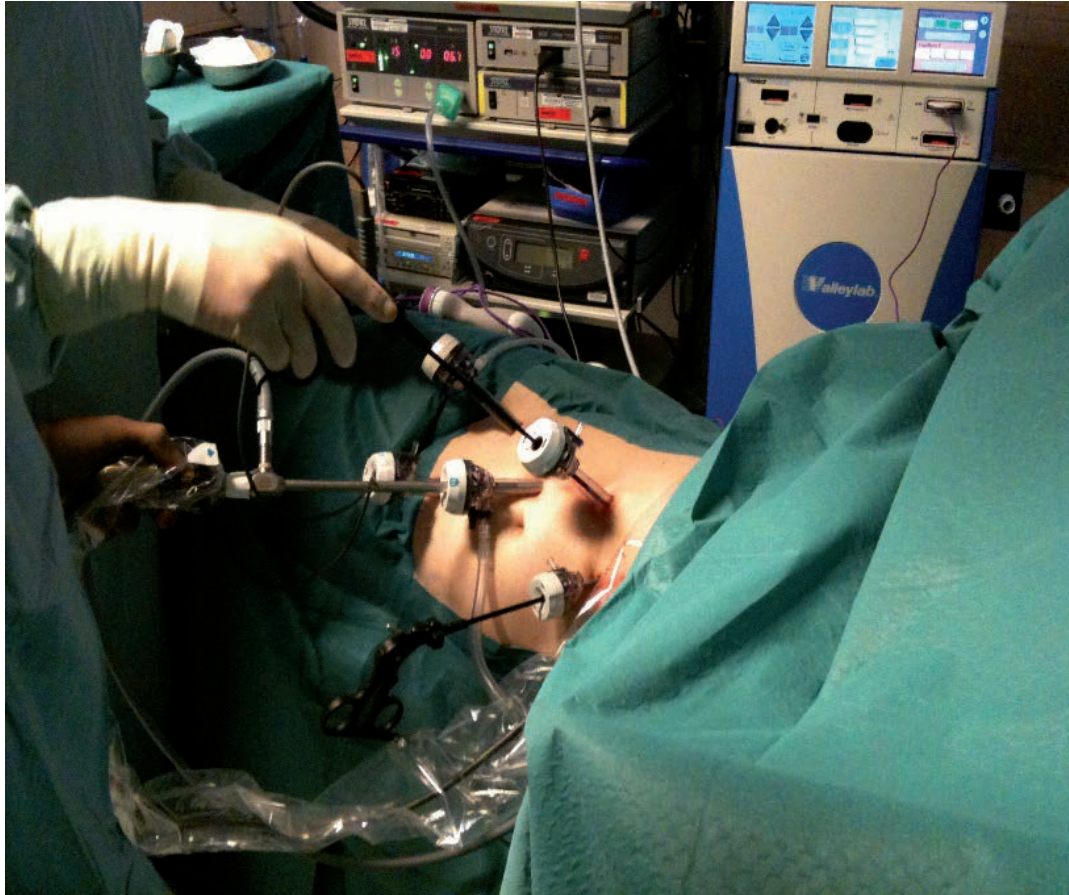


Figura 5. Técnica transperitoneal: El paciente se coloca en decúbito lateral o posición oblicua a 45°. Los trócares se colocan en disposición romboidea. El primero de 12 mm se va a situar a nivel del borde de los músculos rectos del abdomen. Este trócar se puede colocar de forma abierta o mediante la punción directa. Se coloca el laparoscopio y se procede a la colocación del segundo trócar de 12 mm en la misma horizontal, sobre la línea axilar anterior o ligeramente más lateral. Los trócares de 5 mm se colocan sobre la línea media axilar anterior, uno a 2 cm de la espina ilíaca anterosuperior y otro a 2 cm por debajo del reborde costal (Fuente: Archivo personal Dr. Alejandro Martín Parada, Urologo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

Nefrectomía parcial

La primera nefrectomía parcial fue realizada por Winfield en 1992, en una paciente con un divertículo con litiasis. Con el aumento en el diagnóstico de tumores renales de forma incidental y en estadios tempranos, el número de casos susceptible

de ser sometido a cirugía conservadora renal es cada vez mayor [38]. Sin embargo, la nefrectomía parcial laparoscópica no ha tenido una aceptación tan rápida como la nefrectomía radical, debido a la complejidad técnica de la misma, principalmente en la manera de asegurar la hemostasia [38].

Aunque en un principio se realizó sin control vascular del pedículo, lo que limitaba la técnica a tumores exofíticos menores de 2 cm., actualmente es posible realizarla duplicando los principios de la cirugía abierta, con tiempos de isquemia menores de 30 minutos [39].

El control del pedículo permite abordar tumores de mayor tamaño y, además, acorta el tiempo quirúrgico y disminuye la pérdida sanguínea. Las opciones más utilizadas son el clampaje en bloque con un clamp de Satinsky laparoscópico, el clampaje por separado con bull-dogs o con un torniquete de Rummel [40].

En cuanto a la alteración de la función renal con la isquemia caliente, no se han encontrado diferencias entre los casos no sometidos a isquemia, y los expuestos a un tiempo de isquemia entre 0 y 30 minutos, y a un tiempo de isquemia entre 30 y 60 minutos [40].

En el momento actual la nefrectomía parcial abierta debe ser considerada todavía la técnica de elección para la cirugía conservadora renal, aunque sin duda en un futuro próximo la cirugía laparoscópica podría ser considerada de elección frente a la cirugía abierta [25].

Nefrectomía en el donante vivo

El principal factor que limita el número de trasplantes renales es la falta de órganos disponibles. El número de riñones procedentes de donante cadáver varía considerablemente entre países, pero parece encontrarse estabilizado. Por ello, actualmente el único recurso disponible para aumentar el número de trasplantes es la utilización de órganos procedentes de donantes vivos. Además, los riñones procedentes de cadáver son cada vez de peor calidad, al utilizarse riñones procedentes de donantes cada vez con mayor edad y, por tanto, con más patologías concomitantes. Por todo ello, la donación de vivo cada vez está adquiriendo más importancia. La mayoría de los países occidentales tienen programas de trasplante de donante vivo, si bien el porcentaje sobre el total que suponen estos oscila desde el 3 % en España hasta el 50 % en Escandinavia. En EEUU el 30-40 % de los riñones proceden de donantes vivos [28].

El trasplante con riñón de donante vivo aporta varias ventajas al receptor. Por un lado, le evita la permanencia en una lista de espera y por otro

la función del injerto es inmediata y con mejor evolución a largo plazo [28].

Hasta 1995 la nefrectomía de donante vivo se realizaba por vía abierta, mediante una incisión en el flanco. En 1995 se realiza la primera nefrectomía laparoscópica de donante vivo, alcanzando la técnica gran popularidad en estos últimos años. Entre las ventajas de este abordaje destacan un postoperatorio más corto, con menor necesidad de analgesia, menor morbilidad, mejor resultado cosmético y una reincorporación al trabajo más rápida [41].

Es muy importante el hecho de que la disminución de la morbilidad quirúrgica parece aumentar la tasa de donaciones. Actualmente más de 200 centros en todo el mundo han publicado series de nefrectomía de donante laparoscópica [28].

Entre los inconvenientes de la técnica laparoscópica se ha descrito un mayor riesgo quirúrgico, un mayor tiempo operatorio, mayores costes, así como la dificultad de la curva de aprendizaje [28].

Varios estudios han comparado la función del injerto con la técnica abierta y aunque el tiempo de isquemia caliente es mayor con la técnica laparoscópica, no se demostraron diferencias en las tasas de «función retrasada en el injerto», en las necesidades de diálisis en el postoperatorio inmediato, ni en la función del injerto al año, medida por los valores de creatinina sérica y de aclaramiento de creatinina. Tampoco se han demostrado diferencias en la supervivencia de paciente e injerto al año entre la técnica abierta y laparoscópica [28].

Las tasas de conversión publicadas oscilan entre 0 y 13 %, siendo las principales causas el sangrado, las lesiones vasculares, la inadecuada exposición, el fallo de endograpadora y la pérdida de neumoperitoneo [28].

El tiempo quirúrgico para el procedimiento laparoscópico puro es variable según las series, oscilando entre 145 y 340 minutos [28].

La nefrectomía manoasistida permite combinar las ventajas de la cirugía abierta (sensación táctil, mayor capacidad de resolución de posibles complicaciones intraoperatorias, menor curva de aprendizaje y menor tiempo operatorio), con las de la cirugía laparoscópica (Figura 6) (postoperatorio más corto y recuperación más rápida).

Las ventajas con respecto a la nefrectomía laparoscópica pura son el menor tiempo operatorio, el menor tiempo de isquemia caliente y la menor tasa de conversión. Varios estudios han demostrado diferencias estadísticamente significativas en el tiempo quirúrgico, así como en

el tiempo de isquemia caliente, al comparar la técnica laparoscópica pura con la manoasistida [42].

En la tabla 2 se resumen las ventajas y desventajas de la nefrectomía laparoscópica de donante vivo con respecto a la técnica abierta.

VENTAJAS	DESVENTAJAS
Menor necesidad de analgesia	Mayor tiempo quirúrgico
Menor morbilidad	Mayor riesgo quirúrgico
Menor estancia	Mayor curva de aprendizaje
Reincorporación laboral más rápida	Equipamiento costoso
Mejor resultado cosmético	Vasos más cortos

Tabla 2. Ventajas y desventajas de la nefrectomía laparoscópica de donante vivo. (Fuente: elaborado por Dr. Alejandro Martín Parada, Urólogo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

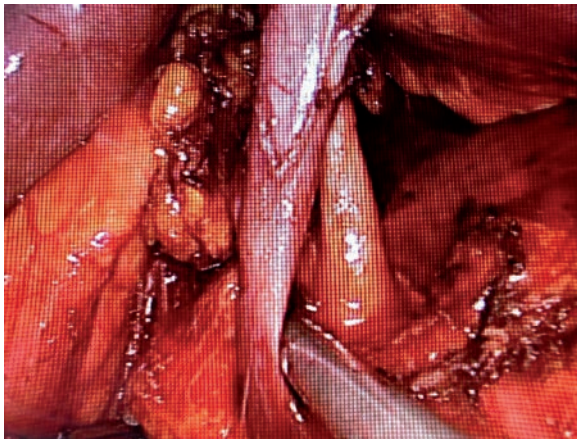


Figura 6. Imagen laparoscópica de pedículo renal izquierdo en extracción de donante vivo (Fuente: Archivo personal Dr. Alejandro Martín Parada, Urólogo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

3.3. NEFROURETERECTOMÍA

La nefroureterectomía con escisión de un rodete vesical que incluya el meato ipsilateral es el tratamiento de elección del carcinoma urotelial de la vía urinaria superior. Este abordaje habitualmente requiere dos incisiones, en flanco y fosa iliaca, con considerable morbilidad. Para disminuir ésta se han descrito abordajes transuretrales, como la desinserción, la resección del

meato ureteral o la intususcepción, que permiten obviar la incisión inferior, aunque presentan el problema de la posibilidad de diseminación tumoral [43].

La primera nefroureterectomía laparoscópica se realizó en 1991. Actualmente la nefroureterectomía abierta y laparoscópica son técnicas seguras y equivalentes, con casi 20 años de experiencia [43].

Las posibilidades de manejo del uréter distal en la nefroureterectomía laparoscópica incluyen, al igual que en cirugía abierta, la realización del rodete vesical de forma abierta o cualquiera de las técnicas endoscópicas, pero, además, existe la posibilidad de realizar la cirugía de forma completamente laparoscópica [43], abriendo y suturando la vejiga o bien utilizando suturas mecánicas (EndoGIA) (Figura 7). En cualquier caso, parece bastante razonable utilizar la incisión suprainguinal que se precisa para la extracción de la pieza, para realizar la cirugía del uréter distal [44].

Uno de los principales problemas es la posibilidad de diseminación tumoral del carcinoma urotelial [35]. En una revisión sobre procedimientos oncológicos urológicos se objetivó siembra tumoral en puertos o peritoneal en el 0,1% de casos, de los cuales el 54% ocurrieron tras cirugía por cáncer urotelial con una tasa del 1,2% para las nefroureterectomías [45].



Figura 7. Pieza quirúrgica de nefroureterectomía derecha laparoscópica con desinserción endoscópica mediante RTU con asa de Collins (Fuente: Archivo personal Dr. Alejandro Martín Parada, Urólogo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

3.4. PIELOPLASTIA

El tratamiento clásico de la estenosis de la unión pieloureteral es la pieloplastia desmembrada por vía abierta, que presenta una tasa de éxito superior al 90%, y es el procedimiento con el cual debe compararse cualquier nueva técnica [46].

Para disminuir la morbilidad de la incisión de lumbotomía se han desarrollado técnicas mínimamente invasivas, como la endopielotomía, tanto retrógrada como anterógrada, utilizando diversas fuentes de energía (corte frío, electrobisturí, laser, Acucise, dilatación con balón). Sin embargo, su tasa de éxito es menor que con la pieloplastia y algunos factores, como la presencia de hidronefrosis importante o la presencia de vaso polar, disminuyen su eficacia. Además, los resultados a largo plazo parecen ser peores que los publicados inicialmente con cortos seguimientos [35].

La primera pieloplastia laparoscópica fue realizada por Schuessler en 1993. En un principio no fue muy aceptada debido a la dificultad de la

intervención, que requería tiempos quirúrgicos largos y un grado de destreza en técnicas laparoscópicas importante. Actualmente, para muchos autores, ha reemplazado ya a la pieloplastia abierta como la técnica standard de referencia en el tratamiento de la estenosis de la unión pieloureteral [47].

Las tasas de complicaciones intra y postoperatorias descritas están entre el 0 y el 12%. Las complicaciones intraoperatorias más frecuentes son la lesión intestinal (0-1,4%) y el sangrado, habitualmente resueltas de forma laparoscópica, aunque en ocasiones pueden obligar a convertir a cirugía abierta. La tasa de conversión oscila entre 0 y 5 % y habitualmente se produce al inicio de las series, reflejando los problemas de la curva de aprendizaje [47].

3.5. PROSTATECTOMÍA RADICAL

La prostatectomía radical retropúbica es considerada la técnica de elección para el tratamiento del cáncer de próstata localizado, proporcionando resultados oncológicos y funcionales reproducibles. El principal objetivo de la prostatectomía radical es la curación del cáncer, preservando la continencia y la función sexual [18].

Tras la estandarización de la técnica a finales de la década de los noventa por grupos franceses, el interés en la comunidad urológica creció exponencialmente. A pesar de ello, la difusión de la PRL tras la publicación de los primeros resultados por Guilloneau y Vallancien en 1999 fue más lenta de lo que cabría esperarse en Europa [18].

En teoría, el abordaje laparoscópico al permitir una visualización de la anatomía pelviana mucho más precisa debería permitir una mejor preservación de las estructuras anatómicas y por tanto mejores resultados en términos de continencia y potencia. Sin embargo, hasta el momento tales beneficios no han sido demostrados. Por otro lado, el abordaje laparoscópico debe demostrar, al menos los mismos resultados desde el punto de vista oncológico que la cirugía abierta, en términos de tasas de márgenes positivos, recurrencia bioquímica y supervivencia [48].

Un estudio randomizado, prospectivo en el que se compararon 60 PRR con 60 PRL, realizadas todas ellas por el mismo cirujano, con experiencia previa en ambas técnicas, describió menor

tiempo quirúrgico para la vía abierta (170 vs. 235 min.), menor sangrado para la laparoscópica (257 vs. 853 ml.), menor estancia hospitalaria y menor duración del cateterismo vesical en la PRL, tasa de márgenes positivos similar (21,6 vs. 26%, p: 0,28) y complicaciones también similares [48].

Para valorar la calidad de la prostatectomía radical a largo plazo se valoran habitualmente tres parámetros, como son, la eficacia oncológica, la continencia postoperatoria y, por último, la potencia sexual.

La supervivencia libre de recurrencia bioquímica está influenciada por dos factores influenciados, a su vez, por la técnica quirúrgica, como son, la tasa de márgenes positivos y la afectación ganglionar [48].

Un margen positivo implica un mayor riesgo de recidiva bioquímica y de progresión local y sistémica [48]. Las tasas de márgenes descritas, en las series de cirugía laparoscópica y en las de cirugía abierta parecen similares [29].

En concreto, el número de márgenes positivos reflejado en la literatura para la PRR oscila entre 5 y 36% para los tumores en estadio pT2 y entre 8 y 53% para los pT3. Para la PRL se han descrito tasas entre 1,8 y 21% en los pT2 y entre 8 y 53% en los pT3 [29, 48].

Respecto a la recurrencia bioquímica, la interpretación de los resultados debe tener en cuenta el corte de PSA utilizado para definir la recurrencia bioquímica, variable entre 0,1 y 0,4 ng/ml en la literatura. Las tasas de supervivencia libre de recurrencia bioquímica a corto plazo parecen ser similares a las de la prostatectomía abierta [29, 48].

La presencia de linfadenectomías positivas implica un peor pronóstico. El diagnóstico en estadios cada vez más precoces del cáncer de próstata ha disminuido de forma muy significativa la incidencia de afectación ganglionar en el momento de la cirugía, lo que ha conducido a obviar la linfadenectomía en muchos casos, realizándola solamente en pacientes seleccionados [32, 33].

Las tasas de continencia postoperatoria, con seguimientos muy variables, en las series de PRL oscilan entre 60 y 90% (media 80%) y en las series de PRR entre 67 y 90% (media 89%) [48]. Aunque en algún estudio comparativo se ha observado una mejor continencia con la cirugía abierta, la mayoría no demuestran diferencias entre ambas técnicas [29].

Algo similar ocurre con la valoración de la potencia sexual postoperatoria. Para poder extraer conclusiones es indispensable valorar la potencia preoperatoria, la preservación de las bandeletas neurovasculares, la edad y la utilización o no de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil, vardenafil y tadalafilo). La mayoría de estudios han observado similares resultados entre los abordajes abierto y laparoscópico [29].

Existe una cierta controversia con respecto a la conveniencia de realizar la prostatectomía radical laparoscópica por vía trans o retroperitoneal.

La vía extraperitoneal, según algunos trabajos se asocia con una mayor absorción de CO₂, opinión no compartida por otros autores. Al analizar las publicaciones sobre PRL se observa una tendencia cada vez mayor hacia la utilización de la vía retroperitoneal, por ser considerada más «urológica» [29].

Aunque se suele argumentar que la cirugía abdominal previa debe considerarse una contraindicación relativa para la vía intraperitoneal, esto sólo es cierto en caso de muy importantes adherencias intestinales, hecho que ocurre en menos de un 0,25% de casos [29].

Colocación para PRL: Decúbito supino con los miembros superiores pagados al cuerpo y los miembros inferiores se dejan en extensión y levemente separados. Se debe mantener al paciente en una posición de Trendelenburg de 30°. En este caso la técnica se puede realizar a la altura del ombligo ya que en esta zona el peritoneo está más adherido a la pared. En esta posición se realiza una incisión de 1 cm y se coloca un trócar de 12 mm. Tras la insuflación se colocan el resto de los trócares bajo control visual. El de 10 mm se introduce por el ombligo. Un trócar de 5 mm se sitúa entre el pubis y el ombligo y los otros dos en cada fosa ilíaca [49].

3.6. CISTOPROSTATECTOMÍA RADICAL

Las primeras cistectomías radicales laparoscópicas se realizaron en los años noventa, realizándose la derivación urinaria de forma abierta, aprovechando la laparotomía utilizada para la extracción de la pieza [15]. En los primeros años del nuevo milenio se describió la realización totalmente intracorpórea de conductos ileales, bolsas tipo Mainz II y neovejigas ileales tipo Studer

[23], reflejando el enorme grado de desarrollo alcanzado en las técnicas, aunque con el importante inconveniente del elevado tiempo quirúrgico necesario para la realización de las mismas.

Las ventajas de la técnica laparoscópica son: Un menor sangrado intraoperatorio, una recuperación de la funcionalidad intestinal más precoz, una recuperación postoperatoria más rápida, con menor necesidad analgésica y con una menor hospitalización y una reincorporación a la actividad habitual más precoz. La técnica laparoscópica respeta los principios oncológicos de la cirugía abierta y los resultados preliminares parecen ser similares a los de la cirugía abierta (Figura 8) [23].

En los procedimientos completados de forma totalmente intracorpórea, la mayor parte del tiempo quirúrgico es utilizado para la realización de la derivación urinaria, mientras que, con experiencia, el tiempo correspondiente a la cistectomía se reduce considerablemente, estando actualmente en torno a las dos horas [50].

Por ello, la mayoría de los autores son partidarios de realizar la cistectomía y la linfadenectomía por vía laparoscópica, y la derivación urinaria por vía abierta aprovechando la pequeña laparotomía utilizada para la extracción de la pieza. Esto no aumenta el dolor ni el íleo postoperatorio, que parecen estar más en relación con la tracción de la pared abdominal y con la exposición de todo el tracto intestinal al exterior que se produce durante el procedimiento abierto [50].

Algunos autores prefieren configurar la bolsa de forma extracorpórea, cerrando posteriormente la laparotomía y realizando las anastomosis ureteroileales y uretrointestinal de forma laparoscópica, sin embargo, esto no parece tener ventajas, mientras que también alarga el tiempo quirúrgico considerablemente [25].

Se pueden considerar contraindicaciones los tumores de gran tamaño en los que se sospeche invasión local, el antecedente de quimioterapia o radioterapia neoadyuvante y la obesidad mórbida. El antecedente de cirugía abdominal previa no se considera una contraindicación [50].

Colocación para la cistectomía va a ser la misma que la utilizada en la prostatectomía radical. Respecto a la colocación de los trócares en primer lugar se sitúa el trócar de 12 mm a nivel del ombligo, el de 10 mm en el flanco derecho, uno de 5 mm en fosa ilíaca derecha y uno de 5 mm en fosa

ilíaca izquierda. En ciertas ocasiones se puede colocar un quinto trócar de 5 mm en línea media a 4 cm por debajo del ombligo [50].

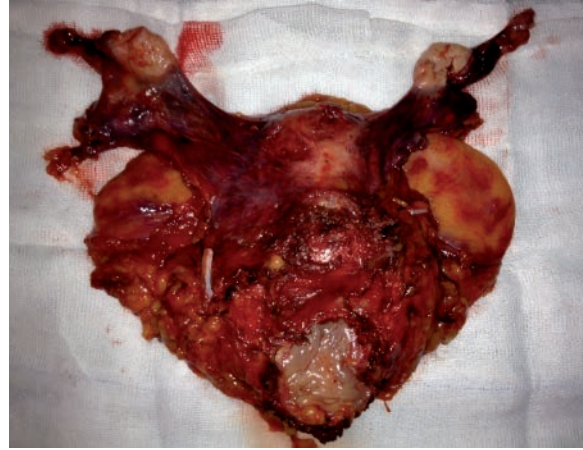


Figura 8. Pieza de exenteración pelviana anterior laparoscópica por carcinoma urotelial vesical infiltrante (pT2N0M0). Incluye útero, pared anterior vaginal, trompas, ovarios y vejiga (Fuente: Archivo personal Dr. Alejandro Martín Parada, Urólogo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

4. CIRUGÍA ROBÓTICA EN UROLOGÍA

Los avances tecnológicos y quirúrgicos han ido de la mano desde tiempos inmemorables, siempre se ha intentado adaptar el progreso en la tecnología al campo médico, por lo que no es de extrañar que ideas que en un principio nada tenían que ver con la medicina hayan sido el germen que nos ha permitido llegar donde nos encontramos ahora. Durante las últimas décadas se ha producido la incorporación de la tecnología robótica a la práctica clínica, permitiendo realizar cirugías mínimamente invasivas, pero con una gran precisión. El robot quirúrgico actual es el resultado de la evolución de 2 tecnologías diferentes: la telemanipulación y la cirugía mínimamente invasiva [51].

La primera fusión de la tecnología robótica y una intervención médica tuvo lugar en 1985 con Kwoh et al. que llevaron a cabo una biopsia neuroquirúrgica con gran precisión al emplear un robot-Puma 560. En los años 80 tanto la NASA como el ejército de EEUU avanzaron en la creación de una plataforma robótica que permitiría

realizar cirugías a distancia [52], en soldados heridos. Posteriormente parte de los cirujanos e ingenieros que trabajaban en el ejército desarrollaron una empresa comercial lo que permitió la introducción de los robots en la comunidad quirúrgica civil [51].

Los sistemas quirúrgicos robotizados avanzados equipados con visualización en 3D de alta definición, destrezas mejoradas, 7 grados de libertad, posición ergonómica, eliminación de temblores y habilidad para equilibrar movimientos superaron las limitaciones de la laparoscopia convencional y fueron aceptados sin reservas por la comunidad quirúrgica [51].

En el año 2000 y tras la aparición del sistema quirúrgico Da Vinci, Binder realiza en Frankfurt la primera prostatectomía asistida por robot [53]. Posteriormente Mani Menon (Hospital Henry Ford, Detroit), perfeccionó la técnica de la prostatectomía asistida por robot reduciendo el tiempo quirúrgico, la pérdida de sangre y la morbilidad [54]. La experiencia de Menon sentó las bases para el uso generalizado de los robots en la cirugía urológica.

En comparación con la laparoscopia, el uso del robot presenta algunas ventajas demostradas como una curva de aprendizaje menor, la facilitación de la cirugía y, en algunos casos, resultados superiores perioperatorios [52].

4.1. PROSTATECTOMÍA RADICAL ASISTIDA POR ROBOT

Las primeras Prostatectomías Radicales Asistidas con Robot (PRAR) se publicaron el año 2003. Fue una de las primeras cirugías urológicas llevadas a cabo con un robot, y ha sido la cirugía urológica robótica más común hasta la fecha. Desde entonces se han realizado muchos estudios en los que se ha analizado si el mayor coste y comodidad técnica que ofrecen los robots se han traducido en menos complicaciones y mejores resultados oncológicos [55].

Entre sus ventajas frente a la cirugía abierta se encuentra un menor sangrado sin afectar a los resultados oncológicos [56].

La tasa global registrada de complicaciones tras prostatectomía radical asistida por robot (PRAR) es 5-7% en los grados 1 y 2 de Clavien y 4% en las complicaciones de grado 3 y 4 según

Clavien [57]. Las tasas de mortalidad son consistentemente bajas (0,1-0,2%) tras PRAR [58].

En un metaanálisis publicado por Tewari et al. sobre los resultados perioperatorios tras PRAR, mostraron que las tasas de reingreso, reoperación, lesión ureteral/rectal, trombosis venosa profunda, neumonía, hematoma, linfocela, fuga anastomótica, fístula e infección de la herida son significativamente menores con PRAR [59].

Respecto a la presencia de márgenes quirúrgicos afectos, los resultados publicados por Moreno Sierra, et al. muestran una afectación del 22% de los casos lo que concuerda con los resultados referidos en publicaciones anteriores [60].

La recuperación de continencia y función sexual (eréctil) aún están en evaluación, con todas las dificultades que esto significa. Pero los meta-análisis actuales permiten pensar en ventajas hacia el uso de la robótica, con una recuperación más rápida de la continencia y de la potencia sexual en comparación con las técnicas abiertas y laparoscópicas puras [61].

Estos son los resultados a largo plazo de casos llevados a cabo durante la primera parte del aprendizaje de cirugía robótica. Las enormes mejoras en tecnología robótica, instrumental y la versatilidad de los cirujanos mejorarán aún más los resultados de PRAR [51].

4.2. NEFRECTOMÍA RADICAL Y PARCIAL ASISTIDA POR ROBOT

Actualmente es posible realizar la nefrectomía radical por vía robótica, sin embargo, la relación costo beneficio es discutible, dado que la ventaja más importante del robot es la ayuda en la reconstrucción de la vía urinaria y en estos casos radicales se trata principalmente de extirpación. Es posible pensar que el robot permita abordar disecciones más complejas, linfadenectomías más extensas, pero esto está aún por demostrarse [52]. Se han descrito series del uso de la tecnología robótica para casos complejos de nefrectomías como cuando se presentan con trombo en cava, aunque estas series son pequeñas si han demostrado ventajas con el abordaje robótico gracias a la visión 3D y a la mayor precisión de los movimientos [62].

En la nefrectomía parcial el abordaje robótico podría facilitar tanto la disección como la

reconstrucción y puede hacer más accesible una técnica compleja a cirujanos con capacidades normales. La impresión actual es que el uso del robot permitiría tener menos isquemia y avanzar en la cirugía de tumores más complejos. Pero esto es algo que deberá ser demostrado en el futuro [63].

4.3. CISTECTOMÍA RADICAL ASISTIDA POR ROBOT

La primera Cistectomía Radical Asistida por Robot (CRAR) se llevó a cabo en 2003, y posteriormente se extendió a limitadas instituciones académicas en todo el mundo [51].

Los datos consolidados del Consorcio internacional de Cistectomía Robótica CICR han señalado un margen quirúrgico positivo de 6,8% en CRAR, lo cual es comparable a la cistectomía radical abierta (CRA) contemporánea (1-10%), Y la linfadenectomía en CRAR es comparable a CRA con un 83% de los pacientes con más de 10 ganglios extirpados [51, 64].

La tasa global de complicaciones tras CRAR se sitúa en el 48%, con un 19% de ellas siendo de grado 3 a 5 según Clavien y mortalidad en el 4,2% de los pacientes. La edad y recibir transfusiones de sangre fueron factores pronóstico de morbimortalidad a los 90 días [64].

En la serie publicada por la Fundación Puigvert con 67 intervenciones, ha demostrado que la cistectomía radical más linfadenectomía robótica, con reconstrucción extracorpórea de la derivación urinaria, ofrece buenos resultados oncológicos y funcionales sin aumentar el número de complicaciones [65].

4.4. OTRAS CIRUGÍAS UROLÓGICAS ROBÓTICAS

La tecnología robótica ha sido un gran avance en el ámbito quirúrgico y, aunque aún no está extendida del mismo modo que la laparoscopia por su falta de disponibilidad en algunos centros, aquellos que pueden hacer uso de ella, una vez que se han dominado las cirugías más frecuentes del campo urológico, han extendido su aplicación clínica a otras cirugías urológicas mínimamente invasivas. Por ejemplo, en el caso de la pieloplastia donde al compararse con el abordaje laparoscópico se ha comprobado que, aunque la tasa de éxitos es similar en ambos procedimientos, la

pieloplastia robótica es un procedimiento más rápido y tiene menos tasas de complicaciones que la laparoscopia convencional [66]. Otro ejemplo es la adrenalectomía asistida por robot donde, con una curva de aprendizaje relativamente corta, permite reducir los tiempos de tratamiento hospitalario, así como las complicaciones intra y postoperatorias, sin afectar los resultados oncológicos y funcionales postoperatorios [67].

La cirugía robótica tal y como la conocemos hoy en día representa solo los orígenes de lo que la tecnología avanzará en el futuro. Los desarrollos facilitarán la experiencia quirúrgica a los cirujanos y a los pacientes, y también mejorará los resultados quirúrgicos. Asimismo, deberíamos analizar críticamente si la mejora en la tecnología y los costes tiene como resultado un mejor rendimiento general.

ANEXO ABREVIATURAS

CCMIJU: Centro de Cirugía de Mínima Invasión
Jesús Usón.
CICR: Consorcio internacional de Cistectomía Robótica
CO₂: dióxido de carbono
CRAR: Cistectomía Radical Asistida por Robot
EEUU: Estados Unidos
MEN: neoplasia endocrina múltiple
NASA: Administración Nacional de Aeronáutica y Espacio
PRAR: Prostatectomías Radicales Asistidas con Robot
PRL: prostatectomía radical laparoscópica
PRR: prostatectomía radical retropúbica
UNOS: United Network of Organ Sharing

BIBLIOGRAFÍA

1. Kelling, G., *Verhandlungen II Teil; 2 Hälfte*. Ver-sammlung deutscher Natur-forscher, 1901.
2. ACOBAEUS, H., *Über die möglichkeit die zystoskopie beim untersuchung seroser hohlungen anzuwenden*. Munich Med. Wochensche, 1910. **40**: p. 2090.
3. Gomella, L.G. and S.E. Strup, *History of laparoscopy: urology's perspective*. J Endourol, 1993. **7**(1): p. 1-5.
4. Semm, K., *[Endoscopic methods in gastroenterology and gynecology. Completion of diagnostic pelviscopy by endoscopic abdominal surgery]*. Fortschr Med, 1984. **102**(19): p. 534-7.

5. Moure, T., «*Laparoscopic biliary surgery*», B.S. Pub, Editor. 1990: Oxford.
6. Dubois, F., G. Berthelot, and H. Levard, [*Cholecystectomy by coeloscopy*]. Presse Med, 1989. **18**(19): p. 980-2.
7. Bartel, M., [*Retroperitoneoscopy. An endoscopic method for inspection and bioptic examination of the retroperitoneal space*]. Zentralbl Chir, 1969. **94**(12): p. 377-83.
8. Cortesi, N., et al., *Diagnosis of bilateral abdominal cryptorchidism by laparoscopy*. Endoscopy, 1976. **8**(1): p. 33-4.
9. Sánchez de Badajoz, E., F. Díaz Ramírez, and J. Marín Marín, [*Endoscopic treatment of varicocele*]. Arch Esp Urol, 1988. **41**(1): p. 15-6.
10. Clayman, R.V., et al., *Laparoscopic nephrectomy: initial case report*. J Urol, 1991. **146**(2): p. 278-82.
11. Schuessler, W.W., et al., *Transperitoneal endoscopic lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer*. J Urol, 1991. **145**(5): p. 988-91.
12. Gaur, D.D., *Laparoscopic operative retroperitoneoscopy: use of a new device*. J Urol, 1992. **148**(4): p. 1137-9.
13. Gaur, D.D., D.K. Agarwal, and K.C. Purohit, *Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: initial case report*. J Urol, 1993. **149**(1): p. 103-5.
14. Kavoussi, L.R., et al., *Laparoscopic ureterolysis*. J Urol, 1992. **147**(2): p. 426-9.
15. Parra, R.O., et al., *Laparoscopic cystectomy: initial report on a new treatment for the retained bladder*. J Urol, 1992. **148**(4): p. 1140-4.
16. Schuessler, W., *Laparoscopic radical prostatectomy: initial case report*. J Urol suppl, 1992. **147**: p. 246.
17. Schuessler, W., et al., *Laparoscopic radical prostatectomy: initial short-term experience*. Urology, 1997. **50**(6): p. 854-7.
18. Guillonnet, B., et al., [*Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary evaluation after 28 interventions*]. Presse Med, 1998. **27**(31): p. 1570-4.
19. McDougall, E. and R. Clayman, *Advances in laparoscopic urology. Part II. Innovations and future implications for urologic surgeons*. Urology, 1994. **43**(5): p. 585-93.
20. Gill, I.S., et al., *Complications of laparoscopic nephrectomy in 185 patients: a multi-institutional review*. J Urol, 1995. **154**(2 Pt 1): p. 479-83.
21. Ratner, L., et al., *Laparoscopic live donor nephrectomy*. Transplantation, 1995. **60**(9): p. 1047-9.
22. Sánchez de Badajoz, E., et al., [*Radical cystectomy and laparoscopic ileal conduit*]. Arch Esp Urol, 1993. **46**(7): p. 621-4.
23. Gill, I.S., et al., *Laparoscopic radical cystoprostatectomy with ileal conduit performed completely intracorporeally: the initial 2 cases*. Urology, 2000. **56**(1): p. 26-9; discussion 29-30.
24. TÜRK, I., et al., *Laparoscopic radical cystectomy with continent urinary diversion (rectal sigmoid pouch) performed completely intracorporeally: the initial 5 cases*. The Journal of urology, 2001. **165**(6 Part 1): p. 1863-1866.
25. Gill, I.S., et al., *Laparoscopic radical cystectomy and continent orthotopic ileal neobladder performed completely intracorporeally: the initial experience*. J Urol, 2002. **168**(1): p. 13-8.
26. Sánchez de Badajoz, E., et al., [*Laparoscopic ileal conduit*]. Arch Esp Urol, 1992. **45**(8): p. 761-4.
27. Sánchez de Badajoz, E., et al., [*Laparoscopic cystoplasty*]. Arch Esp Urol, 1993. **46**(7): p. 615-9.
28. Alcaraz, A., et al., [*Living donor nephrectomy for kidney transplantation. Experience in the first two years*]. Arch Esp Urol, 2004. **57**(10): p. 1091-8.
29. Cecchini Rosell, L., J. Areal Calama, and J.M. Saladié Roig, [*Laparoscopic radical prostatectomy. Review of our first year*]. Arch Esp Urol, 2003. **56**(3): p. 287-93.
30. Amón, J.H. *Estado actual de la Laparoscopia Urológica dentro de la A.E.U.* 2006.
31. Rosales Bordes, A., et al., [*Laparoscopic adrenalectomy*]. Arch Esp Urol, 2002. **55**(6): p. 748-55.
32. Rioja Sanz, C., et al., [*Laparoscopic nephrectomy: a case report*]. Actas Urol Esp, 1992. **16**(7): p. 544-8.
33. Chicharro Molero, J.A., et al., [*Laparoscopic exeresis of a completely duplicated kidney*]. Actas Urol Esp, 1993. **17**(6): p. 388-91.
34. Fernández, C., et al., [*Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: a case report*]. Actas Urol Esp, 1994. **18**(5): p. 619-22.
35. Valdívía Uría, J.G., et al., [*Laparoscopic renal surgery*]. Arch Esp Urol, 1993. **46**(7): p. 603-13.
36. Rassweiler, J., et al., *Laparoscopic nephrectomy: the experience of the laparoscopy working group of the German Urologic Association*. J Urol, 1998. **160**(1): p. 18-21.
37. Gill, I.S., et al., *Laparoscopic radical nephrectomy in 100 patients: a single center experience from the United States*. Cancer, 2001. **92**(7): p. 1843-55.
38. Janetschek, G., et al., *Laparoscopic nephron sparing surgery for small renal cell carcinoma*. J Urol, 1998. **159**(4): p. 1152-5.
39. Guillonnet, B., et al., *Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature*. J Urol, 2003. **169**(2): p. 483-6.
40. Rosales, A., et al., *Clamping of the renal artery in laparoscopic partial nephrectomy: an old device for a new technique*. Eur Urol, 2005. **47**(1): p. 98-101.
41. Escribano Patiño, G., et al., [*Laparoscopic bilateral nephrectomy of native kidney in kidney transplantation carriers*]. Actas Urol Esp, 1996. **20**(3): p. 296-301.

42. Sánchez de Badajoz, E. and A. Jiménez Garrido, [*Hand-assisted laparoscopy*]. Arch Esp Urol, 2001. **54**(4): p. 349-52.
43. Laguna, M.P. and J.J. de la Rosette, *The endoscopic approach to the distal ureter in nephroureterectomy for upper urinary tract tumor*. J Urol, 2001. **166**(6): p. 2017-22.
44. Steinberg, J.R. and S.F. Matin, *Laparoscopic radical nephroureterectomy: dilemma of the distal ureter*. Curr Opin Urol, 2004. **14**(2): p. 61-5.
45. Rassweiler, J.J., et al., *Laparoscopic nephroureterectomy for upper urinary tract transitional cell carcinoma: is it better than open surgery?* Eur Urol, 2004. **46**(6): p. 690-7.
46. Schuessler, W.W., et al., *Laparoscopic dismembered pyeloplasty*. J Urol, 1993. **150**(6): p. 1795-9.
47. Valdivia Uría, J.G., M.A. Sánchez Elipe, and M. Sánchez Zalabardo, [*Laparoscopic pyeloplasty*]. Arch Esp Urol, 2002. **55**(6): p. 679-86.
48. Estébanez Zarranz, J., et al., [*Laparoscopic radical prostatectomy. Preliminary experience*]. Actas Urol Esp, 2003. **27**(5): p. 370-8.
49. Baron, J. and J. Chailley, *Prostatectomie radicale par voie laparoscopique*. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 41, 2002. **298**.
50. Bedrikovetski, S., et al., *Outcomes of Minimally Invasive Versus Open Proctectomy for Rectal Cancer: A Propensity-Matched Analysis of Bi-National Colorectal Cancer Audit Data*. Dis Colon Rectum, 2020. **63**(6): p. 778-787.
51. Sivaraman, A., et al., *Robotics in urological surgery: evolution, current status and future perspectives*. Actas Urol Esp, 2015. **39**(7): p. 435-41.
52. Campero, M., et al., *Cirugía laparoscópica en urología: breve reseña histórica y estado actual del arte*. Revista Médica Clínica Las Condes, 2018. **29**(2): p. 169-179.
53. Abbou, C.C., et al., *Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot*. J Urol, 2001. **165**(6 Pt 1): p. 1964-6.
54. Pasticier, G., et al., *Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men*. Eur Urol, 2001. **40**(1): p. 70-4.
55. Menon, M. and A. Tewari, *Robotic radical prostatectomy and the Vattikuti Urology Institute technique: an interim analysis of results and technical points*. Urology, 2003. **61**(4 Suppl 1): p. 15-20.
56. Moreno Sierra, J., et al., [*Da Vinci robot assisted radical prostatectomy: one year experience at the Hospital Clínico San Carlos*]. Arch Esp Urol, 2008. **61**(3): p. 385-96.
57. Montorsi, F., et al., *Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel*. Eur Urol, 2012. **62**(3): p. 368-81.
58. Liss, M.A., et al., *Preventing perioperative complications of robotic-assisted radical prostatectomy*. Urology, 2013. **81**(2): p. 319-23.
59. Tewari, A., et al., *Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy*. Eur Urol, 2012. **62**(1): p. 1-15.
60. Moreno-Sierra, J., et al., *Oncologic outcomes in 408 consecutive patient cohort treated with da Vinci robot-assisted radical prostatectomy*. Actas Urol Esp, 2020. **44**(3): p. 179-186.
61. Ficarra, V., et al., *Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy*. Eur Urol, 2012. **62**(3): p. 405-17.
62. Estébanez Zarranz, J., et al., *Radical robot-assisted laparoscopic nephrectomy with thrombectomy in the vena cava*. Actas Urol Esp, 2018. **42**(8): p. 538-541.
63. Laviana, A.A. and J.C. Hu, *Current controversies and challenges in robotic-assisted, laparoscopic, and open partial nephrectomies*. World J Urol, 2014. **32**(3): p. 591-6.
64. Johar, R.S., et al., *Complications after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium*. Eur Urol, 2013. **64**(1): p. 52-7.
65. Kanashiro, A., et al., *Robot-assisted radical cystoprostatectomy: Analysis of the complications and oncological and functional aspects*. Actas Urol Esp, 2017. **41**(4): p. 267-273.
66. García-Galisteo, E., et al., [*Comparison of the operation time and complications between conventional and robotic-assisted laparoscopic pyeloplasty*]. Actas Urol Esp, 2011. **35**(9): p. 523-8.
67. Treiyer, A., et al., [*Initial experience of a series of robotic-assisted laparoscopic adrenalectomy*]. Actas Urol Esp, 2013. **37**(1): p. 54-9.

CAPÍTULO 19

ESCROTO AGUDO

Dra. D^a BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ
 Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca
 Profesora Asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad de La Laguna
 Facultativo Especialista de Área del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Canarias. Tenerife

Dra. D^a. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ
 Médico Adjunto Especialista en Urología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
 Profesora Contratado Doctor del Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca

INTRODUCCIÓN

Entendemos como *escroto agudo* aquel síndrome caracterizado por dolor agudo e intenso del contenido escrotal. Se pueden asociar dolor abdominal, otros síntomas generales (fiebre, cortejo vegetativo) o signos locales [1].

El dolor agudo escrotal es una patología común dentro de las urgencias urológicas tanto en el adulto como en el niño. Las cuatro causas más comunes son epididimitis, orquitis, torsión testicular y torsión de apéndice testicular. También pueden ocasionar dolor otras patología testiculares/escrotales o sistémicas que se resumen en la Tabla 1 [1].

Etiología del escroto agudo	
VASCULAR	
Torsión del cordón espermático	Tromboflebitis de vena espermática
Torsión de apéndices testiculares	Varicocele
Infarto testicular	
INFECCIOSA	
Orquitis	Gangrena de Fournier
Epididimitis	
TRAUMÁTICA	
Traumatismo escrotal (penetrante, no penetrante o por avulsión)	
SISTÉMICA Y DERMATOLÓGICA	
Vasculitis	Eritema multiforme
Edema escrotal idiopático	Eccema de contacto
Dermatitis medicamentosa	Paniculitis
Fiebre mediterránea familiar	
PATOLOGIA CONTIGUA	
Hernia inguino-escrotal	Persistencia del conducto peritoneo-vaginal
Vaginalitis meconial	
TUMORES	
Tumores testiculares	Tumores paratesticulares

MASAS ESCROTALES NO TUMORALES	
Hidrocele Hidrocele comunicante	Hidrocele de cordón
CAUSA QUÍSTICA	
Quiste de cordón Quiste de epidídimo	Espermatocoele
MISCELÁNEA	
Picaduras de insectos Edema escrotal idiopático Tendinitis del aductor	Filariasis Neumoescroto

Tabla 1. Principales etiologías de escroto agudo (Fuente [1])

El intenso dolor y la inflamación presentes en este cuadro puede hacer difícil la exploración del paciente; lo primero es descartar aquellas patologías que pueden poner en riesgo la viabilidad del testículo, para lo cual muchas veces será necesario apoyarse en las pruebas de imagen. En este contexto, lo más importante es diferenciar la orquiepididimitis de la torsión testicular. Otra patología trascendental que puede poner en peligro la vida del paciente es la gangrena de Fournier [1].

TORSIÓN TESTICULAR

La torsión testicular se produce por un retorcimiento del cordón espermático, incrementando la presión venosa y produciendo congestión, con lo que disminuye el flujo arterial que induce la isquemia del testículo, por lo que debe realizarse un diagnóstico y tratamiento de urgencia [1].

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual se calcula en 3,8 / 100.000 varones menores de 18 años o 1 / 4.000 varones menores de 25 años [1, 2]. Supone el 25% de las causas de escroto agudo. Tiene dos picos de aparición:

- El primer año de vida, siendo más frecuente la torsión extravaginal (torsión de todo el cordón, incluyendo el proceso vaginal) y teniendo un pronóstico pobre, con un tasa de orquiectomía del 42% [2]. Se produce debido a una fijación incompleta del gubernaculum y las tunicas testiculares a la pared escrotal.

- La pubertad, produciéndose normalmente torsión intravaginal (torsión del cordón en el interior de la túnica vaginalis) [1].

ETIOLOGÍA

Para que se produzca la rotación sobre el eje funículo-espermático debe de haber una predisposición anatómica [1]:

- Ausencia del ligamento testicular;
- Ausencia de mesorquio posterior;
- Falta de ligamentos escrotales;
- Pedículo vascular de localización superior.

La mayor parte de las torsiones testiculares se producen de manera espontánea, aunque se han descrito ciertos factores desencadenantes: ejercicio físico, coito, contracción cremastérica (por ejemplo, por el frío), defecación, testículos retráctiles, traumatismos. Dado que el 50% de las torsiones se producen por la noche, se ha relacionado con las erecciones nocturnas [1].

CLÍNICA

Cuadro de dolor intenso a nivel escrotal de aparición brusca (puede irradiarse a hipogastrio o región inguinal ipsilateral) acompañado de náuseas y/o vómitos, sin fiebre ni clínica miccional. Puede presentarse con aumento de tamaño del testículo con edema o eritema escrotal [1, 2].

Durante la exploración física destacan los siguientes signos clásicos (no patognomónicos) [1, 2]:

- Signo de Gouverneur: El testículo afecto está más alto que el contralateral y horizontalizado;
- Signo de Prehn negativo: Al elevar el testículo, el dolor no mejora o incluso duele más:

- Abolición del reflejo cremastérico: Al estimular la cara interna del muslo no se produce de forma refleja la contracción del músculo cremastérico y ascenso del testículo.

La tabla 2 resume las diferencias clínicas fundamentales para diferenciar los cuadros más frecuentes asociados a escroto agudo.

Clínica	Torsión testicular	Torsión apendicular	Epididimitis
Inicio	Agudo	Subagudo	Subagudo
Dolor	Difuso	Polo superior	Epidídimo
Reflejo cremastérico	Negativo	Positivo	Positivo
Otros hallazgos	Elevación testicular Horizontalización	Punto azulado en polo superior	Induración dolorosa Signos inflamatorios
Síndrome febril	Ausente	Ausente	Frecuente

Tabla 2. Hallazgos clínicos más frecuentes en las respectivas causas de escroto agudo (Fuente: elaborado por Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España)

DIAGNÓSTICO

Cuando existe una sospecha clínica clara de torsión testicular está justificada la exploración quirúrgica rápida, aun no teniendo el resultado de las pruebas complementarias. La realización de pruebas de imagen sistemáticamente puede aumentar el tiempo de isquemia, lo cual puede comprometer la viabilidad del testículo; por lo tanto, será mejor tener una exploración quirúrgica negativa que pasar por alto una torsión [2, 3]. Lo que sí será necesario para poder entrar en el quirófano será solicitar una analítica (hemograma y bioquímica básica) con estudio de coagulación.

En el caso de tener dudas diagnósticas, la prueba de imagen de elección será la ecografía Doppler color, con la cual no solo se valorará el tamaño, la forma y la ecogenicidad del testículo, sino que se evaluará la presencia o ausencia de flujo sanguíneo hacia él. La sensibilidad es del 88,9% y la especificidad del 98,8%, siendo la tasa de falsos positivos del 1%. Debemos tener en cuenta que la ecografía es operador-dependiente y puede ser difícil de realizarse en prepúberes [4].

La gammagrafía con tecnecio-99 puede ser útil para diferenciar la epididimitis (se observan «puntos calientes» al aumentar la perfusión alrededor del testículo afecto), de la torsión testicular (se ven «puntos fríos» al disminuir el flujo hacia el teste torsionado) [5].

PRONÓSTICO

Dependerá del tiempo de evolución de la torsión antes de la intervención, del número de vueltas del cordón y del grado de compresión arterial [1]. La viabilidad testicular es difícil de predecir, lo cual puede justificar el realizar la intervención exploratoria aun habiendo pasado 4-8 horas desde el inicio de los síntomas. Se calcula que, realizando la intervención en las primeras 6 horas, la tasa de recuperación del testículo es del 90-100%, la cual desciende al 50% si la evolución de los síntomas es superior a las 12 horas; más allá de las 24 horas, menos del 10% de los testículos serán viables [2].

TRATAMIENTO

Como ya se ha comentado en los apartados anteriores, el tratamiento de la torsión testicular es la exploración quirúrgica urgente. Puede realizarse la cirugía por vía inguinoescrotal, inguinal (sobre todo si hay una hernia inguinal asociada) o escrotal. Un testículo con viabilidad marginal debe colocarse en compresas tibias durante varios minutos. Si el testículo permanece necrótico, debe ser extirpado. Aunque la recuperación no sea completa, puede que el testículo pierda su capacidad espermatogénica pero sí conserve la función endocrina, por lo que puede preservarse.

Cuando se decide no extirpar el testículo, debe de realizarse orquidopexia bilateral, ya que la anomalía congénita predisponente es bilateral en la mitad de los casos [1].

Si la cirugía va a demorarse o como maniobra previa a la misma puede intentarse la detorsión manual. Dado que la torsión clásica del cordón se produce hacia la línea media, debe de realizarse un movimiento «en libro abierto» de medial a lateral. Generalmente es necesario pautar analgésicos por vía sistémica, realizar un bloqueo del cordón espermático o inducir una sedación al paciente para poder realizar la maniobra. Es posible que sea necesario realizar más de un giro para detorsionar completamente el testículo.[6]

TORSIÓN DE APÉNDICES TESTICULARES Y EPIDIDIMARIOS

El apéndice testicular o hidátide de Morgagni es un resto embriológico de los conductos de Müller, y el apéndice del epidídimo, de aparición menos frecuente, es un resto de los conductos de Wolff. Ambos son susceptibles de sufrir crisis de torsión aguda. Esta patología puede ser clínicamente similar a la torsión testicular, ya que el dolor se instaura de manera brusca y en ocasiones puede acompañarse de cortejo vegetativo (aunque con menos frecuencia). Suele ser más frecuente en niños, aunque no puede descartarse en jóvenes o adultos [1, 2].

A la exploración se describe clásicamente la aparición del signo «punto azul» que corresponde a la visualización a través de la piel del apéndice inflamado y necrótico. Si el paciente acude rápidamente y no se ha producido inflamación local, puede palparse un nódulo blando doloroso en el polo superior del testículo o del epidídimo. Puede ser útil la realización de ecografía Doppler para demostrar un flujo normal hacia el testículo con inflamación del apéndice afecto [1, 2].

El tratamiento de la torsión de anejos testiculares en caso de absoluta certeza del diagnóstico es sintomático con antiinflamatorios y analgesia durante 5-7 días con limitación de la actividad. El cuadro normalmente se resuelve a medida que

pasan las horas con mejoría final y sin repercusión aparente sobre la función reproductiva. Si la clínica no cede o existen dudas diagnósticas debe realizarse una exploración quirúrgica escrotal bajo anestesia con resección del anejo torsionado [7].

GANGRENA DE FOURNIER

La gangrena de Fournier o fascitis necrotizante es una gangrena génito-perineal necrosante rápidamente progresiva. Es una emergencia urológica dado que compromete la vida del paciente.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque su incidencia no está claramente definida, un estudio epidemiológico llevado a cabo en Estados Unidos la establece en 1,6 casos / 100.000 hombres / año, siendo más frecuente a partir de los 50 años (incidencia de 3,3 casos / 100.000 hombres / año). Es esta serie, el 97,7% de los pacientes eran varones, de los cuales el 7,6% fallecieron a causa de la enfermedad [8].

ETIOLOGÍA

Aunque fue descrito como un proceso idiopático, actualmente suele identificarse la causa en casi todos los casos. El origen de la infección suele localizarse en el área ano-rectal (30-50%), urogenital (20-40%) o piel genital (20%) [9].

Se han identificado como factores de riesgo para el desarrollo de la fascitis necrotizante la diabetes mellitus, el alcoholismo, los traumatismos locales (por ejemplo, sondaje uretral dificultoso con extravasación periuretral de orina), infección por el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH), enfermedades linfoproliferativas, abuso crónico de esteroides y drogas citotóxicas. Estos procesos tienen en común una inmunidad del huésped comprometida que favorece el desarrollo de la infección [1, 9].

La entrada de microorganismos comensales (*Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Escherichia* fundamentalmente) en el periné desencadenan una reacción inflamatoria que deriva en una endarteritis

obliterativa con trombosis vascular e isquemia tisular. Al disminuir el aporte de oxígeno a los tejidos se favorece el crecimiento de bacterias anaerobias con necrosis fascial [9].

CLÍNICA

Los síntomas más frecuentes son dolor escrotal o perineal, tumefacción local y eritema, aunque otros síntomas como fiebre, escalofríos, afectación del estado general y taquicardia pueden estar presentes. A la exploración puede llegar a evidenciarse secreción purulenta, aunque es más típico el edema con crepitación de escroto y periné con dolor y con zonas de tejido púrpura oscuro, necróticas, que progresan a gangrena. Las lesiones, de no ser tratadas, se extienden hacia abdomen, tórax, inglés y miembros inferiores para evolucionar a un cuadro séptico [1, 9].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es fundamentalmente clínico. En la historia clínica debe recabarse información sobre los antecedentes personales: diabetes, abuso de alcohol y esteroides, VIH, enfermedad linfo-proliferativa, sondaje o instrumentación recientes o un traumatismo perineal aumentan las sospechas diagnósticas de una fascitis necrotizante [9].

En la gangrena de Fournier es fundamental la realización de una analítica completa con coagulación, ya que de ella se extraerá información pronóstica [9].

Dentro de las pruebas de imagen, en una *radiografía convencional* se podrá evidenciar el enfisema subcutáneo hasta en un 90% de los

pacientes [10], aunque no puede considerarse un signo patognomónico. También puede realizarse una ecografía para confirmar el enfisema, que se visualizará como áreas ecogénicas con reverberancia y con sombra «sucia». Otro hallazgo frecuente es el engrosamiento y el edema de la pared escrotal; además, la ecografía nos ayudará a diferenciar la gangrena de Fournier de otras patologías escrotales [9]. La *tomografía computarizada* (TC) también revelará el engrosamiento del tejido blando con inflamación y enfisema subcutáneo, pero su papel más relevante en la valoración de la extensión de la afectación, pudiendo ser complementaria a la ecografía [11]. También puede plantearse la realización de *resonancia magnética* (RM), aunque su menor disponibilidad como prueba de urgencia y su tiempo de ejecución más largo limitan su uso en esta patología [9]. Su uso principal es en la evaluación de la afectación para-rectal, lo que puede ayudar en la decisión de realizar una derivación intestinal [12].

PRONÓSTICO

En 1995, Laor y Palmer describieron el *Fournier's gangrene severity index score* (FGSI) a partir de su experiencia con 30 pacientes tratados por esta enfermedad. Vieron que las alteraciones analíticas tenían mayor influencia en el pronóstico de los pacientes que la extensión de la afectación en sí, dando valores numéricos a los hallazgos analíticos. Observaron que aquellos pacientes con >9 tenían una tasa de mortalidad del 75%, mientras que aquellos con puntuaciones ≤9 sobrevivían en un 78% [13]. Es un cuadro grave, con alta mortalidad y secuelas severas cuando el individuo sobrevive (Figura 1).



Figura 1. Secuela de gangrena de Fournier: pérdida de trayecto uretral. Se observa tejido cicatricial a los 3 meses del desbridamiento escrotal en varón de 55 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Urólogo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

En la tabla 3 se describen los componentes de este índice.

	Valores por encima de la normalidad				Normal	Valores por debajo de la normalidad			
	+4	+3	+2	+1	0	-1	-2	-3	-4
Temperatura (°C)	>41	39-40.9	-	38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Frecuencia cardiaca	>180	140-179	110-139	-	70-109	-	56-59	40-55	<39
Frecuencia respiratoria	>50	35-49	-	25-34	12-24	10-11	6-9	-	<5
Sodio sérico (mmol/L)	>180	160-179	155-159	150-154	130-149	-	120-129	111-119	<110
Potasio sérico (mmol/L)	>7	6-6.9	-	5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9	-	<2.5
Creatinina sérica (mg/100ml)	>3.5	2-3.4	1.5-1.9	-	0.6-1.4	-	<0.6	-	-
Hematocrito (%)	>60	-	50-59.9	46-49	30-45.9	-	20-29.9	-	<20
Leucocitos (total/mm ³ x1000)	>40	-	20-39.9	15-19.9	3-14.9	-	1-2.9	-	<1
Bicarbonato sérico (venoso, mmol/L)	>52	41-51.9	-	32-40.9	22-31.9	-	18-21.9	15-17.9	<15

Tabla 3. Índice de gravedad de la gangrena de Fournier (Fuente [13]).

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en la estabilización hemodinámica del paciente, antibioterapia intravenosa de amplio espectro y drenaje quirúrgico con desbridamiento extenso del área gangrenosa; el objetivo es disminuir la toxicidad sistémica, detener la progresión de la infección y eliminar el microorganismo causante de la misma [1, 9].

Dentro del tratamiento antibiótico, se ha propuesto comenzar con una pauta empírica compuesta por una penicilina de amplio espectro o una cefalosporina de tercera generación junto a gentamicina y metronidazol o clindamicina. Una vez se reciban los resultados del cultivo, podrá pautarse un tratamiento antibiótico dirigido [12].

El desbridamiento inicial, considerado también un factor primordial en la supervivencia del paciente, debe realizarse en las primeras 24 horas desde el diagnóstico y debe incluir todos los tejidos no viables. Habitualmente es necesario realizar múltiples revisiones quirúrgicas. Cuando la lesión se haya estabilizado, se requerirá una reconstrucción por parte de Cirugía Plástica [9, 12].

En algunos centros se opta también por la terapia con oxígeno hiperbárico, con el cual se supone que se acelera la curación tisular al optimizar la actividad del sistema inmune mediante los siguientes mecanismos: proliferación fibroblástica, optimización de la función de los neutrófilos, reducción del edema y mejora en el transporte intracelular de antibióticos. Actualmente no existe suficiente evidencia para apoyar el uso sistemático de esta terapia [9, 12].

ANEXO ABREVIATURAS

FGSI: índice de severidad de gangrena de Fournier

RM: resonancia magnética

TC: tomografía computarizada

VIH: virus de la inmunodeficiencia humano

BIBLIOGRAFÍA

1. Arribas J, P.A., Castiñeiras J, *Síndrome de escroto agudo*, in *Libro del Residente de Urología*, C.J. Castiñeiras J, Franco de Castro A, Gausa L, Robles J, Sánchez M, et al., Editor. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid. p. 451-64.
2. Sharp V, K.K., Arlen A, *Testicular torsion: diagnosis, evaluation, and management*. Am. Fam. Physician, 2013. **88**(12): p. 835-40.
3. Molokwu C, S.B., Goodman C, *Outcomes of scrotal exploration for acute scrotal pain suspicious of testicular torsion: a consecutive case series of 173 patients*. BJU Int, 2011. **107**(6): p. 990-3.
4. Baker L, S.D., Mathews R, Benson J, Docimo S, *An analysis of clinical outcomes using color doppler testicular ultrasound for testicular torsion*. Pediatrics, 2000. **105**(3): p. 604-7.
5. Amini B, P.C., Lewin M, Kim T, Fisher R, *Diagnostic nuclear medicine in the ED*. Am J Emerg Med, 2011. **29**(1): p. 91-101.
6. Sessions A, R.R., Hulbert W, Goldstein M, Mevorach R, *Testicular torsion: direction, degree, duration and disinformation*. J Urol, 2003. **169**(2): p. 663-5.
7. Fernández E, B.A., Barbagelata A, Álvarez L, Novas S, González M, *Escroto agudo: torsión de hidátide testicular sésil de Morgagni*. Actas Urol. Esp, 2004. **28**: p. 332.
8. Sorensen M, K.J., Rivara F, Broghammer J, Klein M, Mack C, et al., *Fournier's Gangrene: population based epidemiology and outcomes*. Actas Urol. Esp, 2009. **181**(5): p. 2120-6.
9. Singh A, A.K., Aydin A, Khan M, Dasgupta P, *Fournier's gangrene. A clinical review*. Arch Ital Urol Androl., 2016. **88**(3): p. 157-64.
10. Smith G, B.C., Dinneen M., *Fournier's gangrene*. Br. J. Urol, 1998. **81**(3): p. 347-55.
11. Gupta N, Z.K., Bansal I, Weinstein R, *Fournier's gangrene: ultrasound or computed tomography?* Med Ultrason. Medical, 2014. **16**(4): p. 389-90.
12. Bonkat G, B.R., Bruyère F, Cai T, Geerlings S, Köves B, et al., *EAU Guidelines on Urological Infections*. 2020, Arnhem, the Netherlands.: EAU Guidelines Office, Arnhem, the Netherlands.
13. Laor E, P.L., Tolia B, Reid R, Winter H, *Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene*. J Urol, 1995. **154**(1): p. 89-92.

RETROPERITONEO. GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Dra. D^a. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ
Médico Adjunto Especialista en Urología
del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.
Profesora Contratado Doctor de Urología del Departamento de Cirugía
de la Universidad de Salamanca.

Dra. D^a. BÁRBARA YOLANDA PADILLA FERNÁNDEZ
Doctora en Medicina por la Universidad de Salamanca.
Profesora Asociada del Departamento de Cirugía de la Universidad de La Laguna.
Facultativo Especialista de Área del Servicio de Urología del Hospital Universitario de Canarias.
San Cristóbal de La Laguna - Tenerife - Islas Canarias.

1. PATOLOGÍA DEL RETROPERITONEO

1.1. INTRODUCCIÓN

El espacio retroperitoneal es un compartimento virtual entre la cavidad peritoneal y la pared abdominal posterior en donde se localizan las vísceras del aparato urinario superior (riñón, uréter) y la glándula suprarrenal, y es por tanto en donde el urólogo desarrolla habitualmente su actividad quirúrgica. También podemos encontrar en este espacio órganos vasculares (aorta, cava inferior, así como sus ramas, acompañados de un eje linfático, nervios, ganglios y cadenas nerviosas del sistema vegetativo) y gastrointestinales (páncreas, parte del duodeno y colon rectosigmoideo) [1].

El primer informe de un tumor retroperitoneal fue realizado por Giovanni Battista

Morgagni (1682-1771), quien describió en 1761 un tumor lipomatoso en la autopsia de una mujer de 60 años de edad [2]; pero fue Jean Frédéric Lobstein (1777-1835) de Estrasburgo quien acuñó el término «tumor retroperitoneal» en su *Traité d'anatomie pathologique* en 1829 [3].

El 75-80% de las masas localizadas en este espacio anatómico son malignas [4, 5], fundamentalmente lesiones metastásicas de tumores del tracto urogenital, páncreas y tubo digestivo (Figuras 1, 2 y 3). Pero también podemos encontrar linfomas (preferentemente los no Hodgkin y tipo B) y sarcomas. Entre la patología no tumoral maligna en adultos (20%) se encuentran hematomas, quistes hidatídicos, fibrosis retroperitoneal idiopática, abscesos, aneurismas de aorta, etc. [1].

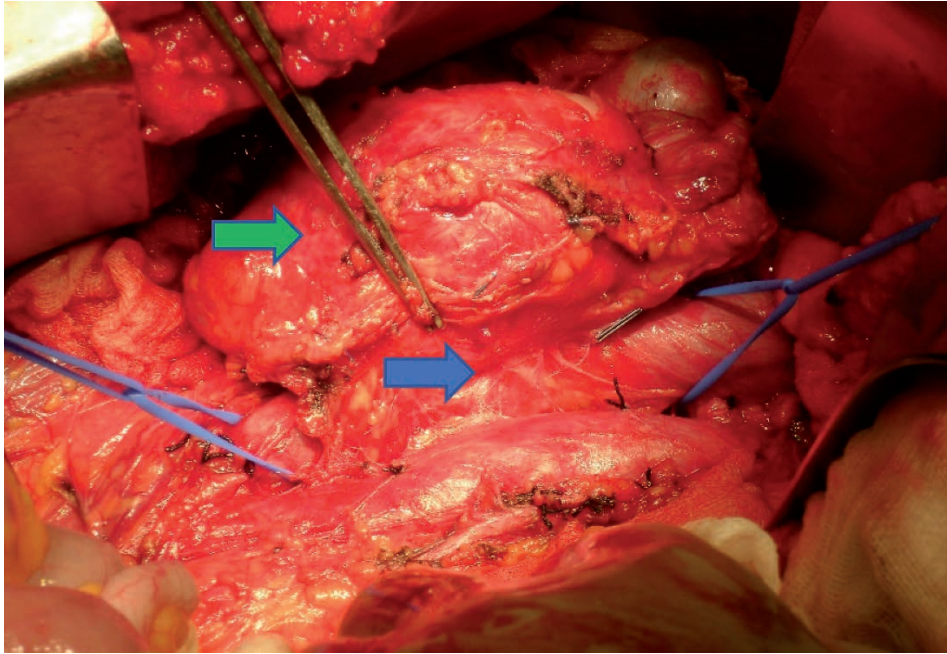


Figura 1. Masa tumoral (flecha de color verde) anterior a vena cava (flecha de color azul). Metástasis de seminoma testicular en varón de 25 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

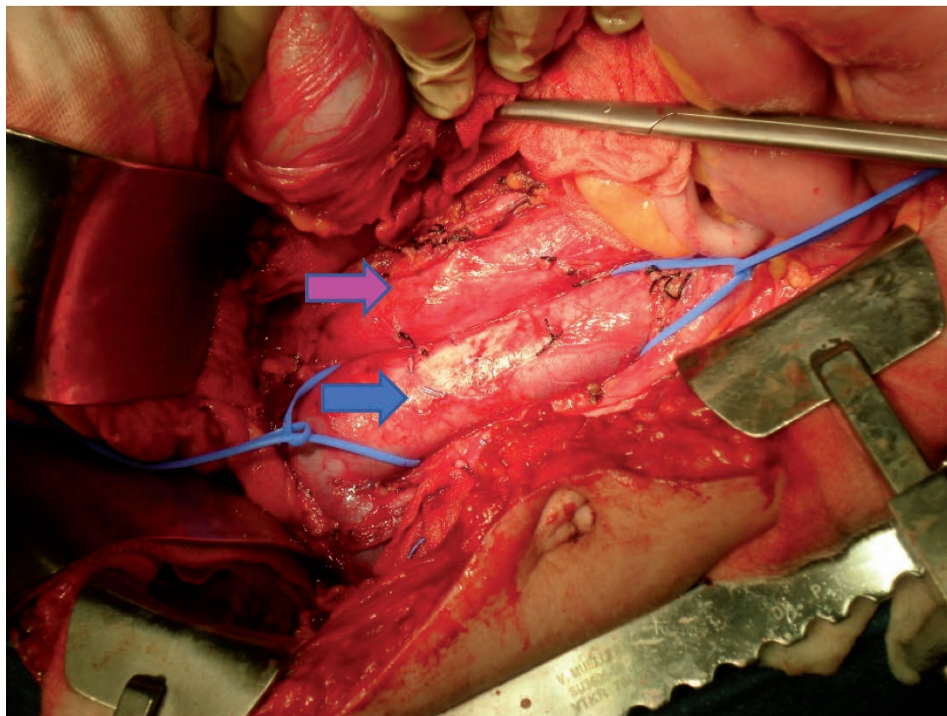


Figura 2. Retroperitoneo después de extirpar masa tumoral que estaba sobre la vena cava: aorta (flecha de color rosa) y cava (flecha de color azul). Metástasis de seminoma testicular en varón de 25 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).



Figura 3. Masa tumoral retroperitoneal extirpada, de 12x8 cm., metástasis de seminoma testicular en varón de 25 años (Fuente: archivo personal de la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez. Uróloga en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Salamanca 37007, España).

En este capítulo nos centraremos en los llamados tumores retroperitoneales primitivos o primarios (TRP), los cuales se definen como aquella tumoración benigna o maligna originada en este espacio, excluyendo los de los órganos propios de esta región (riñón, suprarrenales), linfomas y metástasis ganglionares [6].

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

Los TRP son poco frecuentes, en torno al 0,07-0,2% de todas las neoplasias del organismo. Un 15% se descubren por debajo de los 15 años [7]. El 70-80% de estos tumores son malignos, correspondiendo un 35% de ellos a sarcomas, lo que condiciona claramente su pronóstico. Aparecen con mayor frecuencia entre los 40 a los 60 años de edad, sin preferencia por sexo, etnia o raza [1].

1.3. ETIOLOGÍA

Aunque no se han definido factores etiopatogénicos concretos, la exposición previa a radiaciones, traumatismos y una exposición medioambiental al asbesto y a herbicidas (dioxina, conservadores de la madera, etc.) pueden tener cierta influencia en el desarrollo de estos tumores [1].

1.4. CLASIFICACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA

La clasificación más completa es la de Ackerman [8], quien los divide según el tejido de origen y su variante benigna o maligna (Tabla 1). Actualmente los TRP se clasifican en benignos o malignos, o según sus características radiológicas en neoplasias sólidas, quísticas o de contenido graso [9, 10].

Tumores de origen mesodérmico		
Tejido de origen	Benigno	Maligno
Adiposo	Lipoma	Liposarcoma
Músculo liso	Leiomioma	Leiomiomasarcoma
Músculo estriado	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Tejido conectivo	Fibroma	Fibrosarcoma
Vasos linfáticos	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Vasos sanguíneos	Hemangioma	Hemangiosarcoma
	Hemangiopericitoma	Hemangiopericitoma maligno
Incierto	Xantogranuloma	Variedad maligna
Mesénquima primitivo	Mixoma	Mixosarcoma
Tumores de origen nervioso		
Vaina nerviosa	Neurofibroma no capsulado	Neurofibrosarcoma
	Neurilenoma	Schwannoma maligno
Sist. Nervioso simpático	Ganglioneuroma	Neuroblastoma maligno
Tejido cromafín	Paraganglioma	Variedad maligna
Médula adrenal	Feocromocitoma	Variedad maligna
Tumores de restos embrionarios y notocorda		
	Teratoma	Variedad maligna
	Cordoma	Variedad maligna

Tabla 1. Clasificación de Ackerman (Fuente [8]).

Los **liposarcomas** tienen su origen en células adiposas del primitivo tejido mesodérmico y se clasifican en mixoide (el tipo más frecuente), bien diferenciado y de células redondas [1]. Aunque globalmente sólo supone el 0,1% de todas las neoplasias del organismo, es considerado el tumor retroperitoneal más frecuente (constituye el 7-25%). Aparece con mayor frecuencia en hombres entre la cuarta y sexta década de la vida [1]. La desdiferenciación es un fenómeno tardío en la evolución de los liposarcomas bien diferenciados (LBD) y en general se produce en las recidivas de dichos LBD, que empeora de forma significativa el pronóstico. En las pruebas de imagen destaca su componente graso con pequeños tabiques finos en los casos bien diferenciados, y con tabiques gruesos y calcificaciones en los pobremente diferenciados [11].

También son frecuentes los **leiomiomasarcomas**. Predominan en mujeres y se originan en la pared

libre de las arterias y venas, con más frecuencia de la vena cava inferior (lo que empeora el pronóstico) [12]. Los hallazgos histológicos característicos son células alargadas y fusiformes con núcleos en forma de «puro» [1].

Les siguen en frecuencia los tumores fibrosos solitarios, los tumores malignos de la vaina de nervios periféricos, el sarcoma sinovial y los sarcomas pleomórficos indiferenciados (antes englobados en el histiocitoma fibroso maligno) [10, 13].

1.5. ESTADIAJE CLÍNICO-PATOLÓGICO DE LOS TUMORES RETROPERITONEALES

En la octava edición del *American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system* se diferencia el estadiaje de los sarcomas retroperitoneales de tejidos blandos de otros tipos de sarcomas [14]. En la Tabla 2 se refleja la clasificación TNM siguiendo los criterios de este comité.

<p><i>T Tumor Primario</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - TX El tumor primario no ha podido ser evaluado - T0 No evidencia de tumor primario - T1 Tumor ≤ 5 cm en su mayor dimensión - T2 Tumor > 5 cm pero ≤ 10 cm en su mayor dimensión - T3 Tumor > 10 cm pero ≤ 15 cm en su mayor dimensión - T4 Tumor > 15 cm en su mayor dimensión <p><i>N Nódulos linfáticos regionales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - N0 No metástasis en los ganglios linfáticos regionales o estado de los ganglios desconocido - N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales <p><i>M Metástasis a distancia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - cM0 No metástasis a distancia - cM1 Metástasis a distancia - pM1 Metástasis a distancia, confirmadas histológicamente
--

Tabla 2. Clasificación TNM de los sarcomas retroperitoneales de tejidos blandos (Fuente [14]).

Además, este tipo de tumores requieren una evaluación de su grado histológico, del cual dependerá en gran parte su pronóstico. Está vigente la definición del grado histológico de la *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer* (FNCLCC), la cual se describe en la Tabla 3 y que tiene en cuenta los siguientes parámetros [14]:

- Diferenciación tumoral:

- o Sarcoma muy parecido al tejido mesenquimatoso adulto (p. ej., leiomioma de bajo grado)
- o Sarcoma en el que el tipo es concreto (p. ej., liposarcoma mixoide o de células redondas)

o Sarcoma embrionario e indiferenciado, sarcoma de tipo dudoso

- Recuento mitótico:

- o 0-9 mitosis por 10 campos de alta potencia (HPF)
- o 10-19 mitosis por 10 campos de alta potencia
- o 20 o más mitosis por 10 campos de alta potencia

- Necrosis tumoral:

0. Sin necrosis
1. < 50% de necrosis tumoral
2. 50% o más de necrosis tumoral

GX	No puede valorarse el grado
G1	Puntuación total de diferenciación, recuento mitótico y necrosis 2 o 3
G2	Puntuación total de diferenciación, recuento mitótico y necrosis 4 o 5
G3	Puntuación total de diferenciación, recuento mitótico y necrosis 6, 7 u 8

Tabla 3. Clasificación del grado tumoral según FNCLCC (Fuente [14]).

1.6. FACTORES PRONÓSTICO DE LOS TUMORES RETROPERITONEALES

Gracias a la realización de estudios multicéntricos y a la centralización del tratamiento de estos tumores en centros de referencia se han conseguido identificar factores pronósticos y establecer nomogramas. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global son mejores en sarcomas de bajo grado, ciertos tipos histológicos

(p. ej., liposarcoma bien diferenciado), pacientes jóvenes, resección completa, tumores más pequeños, ausencia de enfermedad multifocal, la no apertura del tumor en el campo quirúrgico y el tratamiento en un centro de alto volumen de sarcomas [15, 16].

Por lo tanto, debemos destacar como factores pronósticos los siguientes [1, 16, 17]:

1. Resección quirúrgica: Se ha demostrado que la resección quirúrgica completa con

márgenes quirúrgicos negativos es la variable más importante en la supervivencia libre de enfermedad.

2. **Grado de diferenciación tumoral:** Siguiendo en importancia a la anterior, sabemos que los tumores bien diferenciados tienen mejor pronóstico que los pobremente diferenciados. Incluye el recuento mitótico y la presencia o ausencia de necrosis tumoral [10].
3. **Tipo histológico:** Como ejemplo podemos tomar el liposarcoma, cuya variante pleomórfica tiene peor pronóstico frente a la variedad bien diferenciada. Además, debemos de tener en cuenta que los liposarcomas tienen mayor tendencia a presentar recidivas locales, mientras que los leiomiomas desarrollan con más frecuencia metástasis a distancia [16].
4. **Tamaño tumoral y localización anatómica:** Los sarcomas menores de 10 cm tienen mejor pronóstico que los de mayor diámetro, así como aquellas lesiones solitarias y localizadas superficialmente (lo cual facilita la resección quirúrgica completa). Se ha reportado que los tumores de localización profunda pueden no ser resecados completamente hasta en el 83% de los casos, lo que conlleva una tasa de recidiva local del 50-80% [18]. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que los tumores retroperitoneales son todos profundos y suele diagnosticarse cuando alcanzan grandes dimensiones, por lo que estos factores no influyen en gran medida en el pronóstico [17].
5. **Edad:** Los sarcomas presentan mejor pronóstico en pacientes más jóvenes [1, 17].
6. **Existencia de metástasis al diagnóstico.**
7. **Infiltrado inflamatorio:** aunque significa reacción defensiva por parte del huésped al tumor, en los sarcomas pleomórficos indiferenciados la variedad inflamatoria es de gran agresividad clínica.
8. **Presencia de calcificaciones intratumorales:** En el sarcoma de células sinoviales se considera un signo de buen pronóstico [19].

1.7. CUADRO CLÍNICO

El espacio retroperitoneal es muy complaciente, por lo que los tumores originados allí pueden alcanzar grandes dimensiones sin que se produzcan manifestaciones clínicas. Solo en fases

avanzadas de la enfermedad aparecen síntomas por compresión o invasión de órganos vecinos y síntomas generales (astenia, anorexia pérdida de peso o fiebre prolongada). En el 78% de los casos puede apreciarse una tumoración visible, palpable e indolora [1, 20, 21], pero también son frecuentes otros síntomas:

- o **Síntomas digestivos:** Pueden presentarse hasta en el 44% de los pacientes. Son frecuentes anorexia, sensación de plenitud, náuseas, vómitos, estreñimiento crónico (pudiendo incluso llegar a oclusión intestinal), dolor abdominal vago y difuso. En estadios muy avanzados la invasión tumoral da lugar a hematemesis y melenas [20].
- o **Síntomas urológicos:** No suelen ser el síntoma de consulta, aunque el aparato urinario puede llegar a verse comprometido en un 72,5-98,8% de los casos. Cuando los tumores avanzan caudalmente e invaden el espacio presacro pueden comprimir la vejiga, dando lugar a síndromes disúricos, aumento de frecuencia miccional e incluso retención urinaria. Cuando se produce compresión bilateral o en pacientes monorrenos pueden llegar a padecer anuria, y en casos excepcionales puede producirse invasión del aparato excretor con hematuria [1, 18].
- o **Síntomas vasculares:** La compresión de los grandes vasos puede dificultar el retorno venoso y ocasionar edema en miembros inferiores, pero también claudicación intermitente por afectación de las arterias ilíacas. La compresión de las venas gonádicas provoca varicocele en el varón y edema de los labios mayores en la mujer. Cuando se produce compresión del pedículo vasculo-renal, los pacientes pueden manifestar hipertensión arterial, y excepcionalmente se han descrito casos de ruptura aórtica por invasión tumoral [1].
- o **Linfedema:** Se produce por compresión de los vasos linfático [1].
- o **Síntomas derivados de la compresión nerviosa.** Podemos encontrar diferentes síndrome radicales con alteraciones sensitivas y motoras de las extremidades inferiores [1]:
 - Signo de Hesse: diferencias de temperatura en las extremidades inferiores por compresión del simpático lumbar.

- Signo de Vinogradow: aumento de los reflejos piloerectores y sudoríparos del lado afecto.

Algunos tumores retroperitoneales primarios pueden tener manifestaciones específicas por el tipo de células de las que se originan, la secreción de sustancias específicas o su tendencia al desarrollo de metástasis a distancia [1].

1. Neuroblastoma:

- Puede favorecer la secreción de péptidos intestinales vasoactivos, lo que conllevan la manifestación de síntomas gastrointestinales: anorexia, vómitos y diarrea crónica [1].
- Síndrome de Cushing por secreción de sustancias similares a la ACTH [1].
- Síndrome opsoclonio-mioclono: Se presenta con ataxia, temblores y polimioclonías, que lo incapacitan rápidamente para realizar la marcha independiente, la bipedestación, la sedestación, y tomar objetos con precisión. Además, los ojos se mueven rápidamente en todas direcciones en forma caótica pero conjugada (opsoclonos) [22].
- Suelen ser frecuentes las metástasis óseas y menos las retroorbitarias [1].
- Analítica: elevación en plasma de noradrenalina, adrenalina, dopamina, y en orina del ácido vanilmandélico, ácido homovanilmandélico y 3 metoxi-4-hidroxifenilglucol [1].

2. Paraganglioma:

- Síntomas derivados de la secreción de catecolaminas: hipertensión arterial paroxística, cefaleas, taquicardia, aumento de la sudoración, etc. [1].

3. Neurilemoma:

- Excepcionalmente puede manifestarse hipercalemia como síndrome paraneoplásico secundario a la secreción de prostaglandinas, en especial la PGE-2 [23].

4. Hemangiopericitoma maligno:

- Secreción inadecuada de inhibidores del 25-colecalciferol: osteomalacia [1].
- Alteraciones en la secreción de insulina: crisis hipoglucémicas [1].
- Hiperrreninemia e hipertensión [1].

1.8. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los tumores retroperitoneales se realiza fundamentalmente por las pruebas

de imagen, las cuales irán encaminadas a identificar la tumoración, su extensión y en ocasiones a establecer un diagnóstico diferencial [1].

Aunque la **ecografía** suele ser la prueba de primera elección por su disponibilidad casi universal [21], la **tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica** es el *Gold standard* para el estadiaje, reservándose generalmente la resonancia magnética nuclear (RMN) para aquellos pacientes a los que no se puede realizar TAC, cuando los tumores se localizan en la pelvis y cuando se necesita valorar la extensión de tumor a lugares específicos (p. ej., foramen vertebral o escotadura ciática) que no se pueden valorar correctamente con la TAC. Además es importante valorar en estas pruebas el funcionamiento de los riñones, y en algunos casos se recomienda la realización de **gammagrafía renal**. Según el documento de consenso del *Trans-Atlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group* (TARPSWG), no suele ser necesaria la realización de gammagrafía ósea, TAC cerebral, RMN cerebral ni tomografía por emisión de positrones (PET) [24].

Nishino *et al* ha propuesto una estructuración en la valoración radiológica de los tumores retroperitoneales primarios [9]:

1. La localización retroperitoneal debe sospecharse por el desplazamiento anterior de sus órganos y estructuras;
2. Exclusión del órgano de origen valorando su ausencia, desplazamiento, invasión/englobamiento y el signo de la arteria nutricia;
3. Valoración de características específicas, patrones de crecimiento y componentes tumorales, incluyendo la naturaleza sólida, quística o grasa.

Otras pruebas como la radiografía simple de abdomen, la urografía intravenosa o la cavografía han sido desplazadas por las técnicas más modernas.

A excepción de aquellos casos en los que las pruebas de imagen sean patognomónicas y no se pretenda realizar ningún tratamiento neoadyuvante, se recomienda la realización de **biopsia mediante punción con aguja gruesa** (14 o 16 gauge) guiada por TAC y tomando varias muestras para su análisis anatomopatológico. Sin embargo, no se recomienda la toma de biopsias mediante cirugía abierta ni laparoscópica [24].

1.9. TRATAMIENTO

El TARPSWG enfatiza en su documento sobre el manejo de los tumores retroperitoneales en el adulto que la mejor oportunidad para realizar una resección con intención curativa es el momento en el que se diagnostica por primera vez al paciente, debiendo individualizarse la planificación de esta tras discutir el caso en comités multidisciplinares de sarcomas con presentación de los hallazgos radiológicos y anatómo-patológicos. Debe de tenerse en cuenta que el estado general del paciente puede estar afectado por el diagnóstico tardío, lo cual puede influenciar la toma de decisiones terapéuticas [24].

La **resección macroscópica completa** de estos tumores es la piedra angular del tratamiento, para la cual debe de intentarse realizar la resección en bloque del tumor y de los posibles órganos afectados por el mismo, incluso aunque no haya una infiltración manifiesta para minimizar la posibilidad de dejar márgenes positivos microscópicos. Los grandes tamaños que adquieren los tumores retroperitoneales exigen amplias vías de abordaje además de una resecabilidad extrema; el compromiso de distintos órganos y sistemas en esta patología suele ser la norma. Por ello, quien aborde esta patología (incluyendo a anestesiólogos y personal de enfermería) debe manejar y tener experiencia en la cirugía intestinal, vascular, suprarrenal y urológica, lo cual en ocasiones precisa de un manejo interdisciplinario [1, 24].

Ha sido muy difícil realizar ensayos clínicos aleatorizados debido a la rareza y la heterogeneidad de los tumores retroperitoneales primarios para poder llegar a establecer recomendaciones de tratamiento (neoadyuvante con un nivel alto de evidencia científica [15, 24]). Según los datos de un estudio retrospectivo de caso-control y de análisis de puntaje de propensión incluyendo 9068 pacientes con distintos sarcomas retroperitoneales en Estados Unidos, la administración de **radioterapia externa** tanto antes como después de la resección quirúrgica mejora la supervivencia global en comparación con la resección quirúrgica aislada [25]. Sin embargo, estos datos no han podido ser probados por otros estudios y el papel de la radioterapia sigue siendo controvertido. Está en desarrollo el ensayo clínico multicéntrico fase 3 STRASS-1 (EORTC 62092-22092,

NCT01344018) para poder dar luz a esta cuestión [15, 26].

Tampoco está claramente definida la utilidad del tratamiento con **quimioterapia** [24]. Está en fase de diseño el estudio EORTC-1809-STBSG – STRASS 2, que pretende ser un estudio multicéntrico internacional fase 3 que estudie el papel de la quimioterapia neoadyuvante en el desarrollo de metástasis a distancia en pacientes con liposarcoma indiferenciado de alto grado y leiomioma retroperitoneales [15]. Se considera de elección el tratamiento con quimioterápicos antraciclínicos (adriamicina – doxorubicina) en los sarcomas localizados de partes blandas [27], pudiendo combinarse con ifosfamida si el paciente tiene buen estado general. Generalmente se prefiere dar el tratamiento antes del tratamiento quirúrgico (neoadyuvante) por el alto riesgo de precisar de la resección de uno de los riñones durante la cirugía, lo cual afectará negativamente a la función renal global del paciente [15]. La dacarbicina y la ciclofosfamida también han demostrado ser beneficiosas en el tratamiento de algunos tumores retroperitoneales [1].

2. PATOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

2.1. INTRODUCCIÓN

Las glándulas suprarrenales (SR) son órganos pares, retroperitoneales, que miden de 3 a 5 cm de longitud y tienen un peso aproximado de 6-10 g. Se hallan situadas sobre la cara súpero-medial de ambos riñones. Cada glándula está envuelta en una cápsula adiposa, separada del polo superior renal por una fina película de tejido conjuntivo, y englobada junto al riñón por la fascia renal de Gerota. Funcionalmente, cada glándula suprarrenal se divide en corteza (con zonas glomerular, fascicular y reticular) y médula adrenal [28].

La corteza deriva del mesodermo y se encarga de producir distintas sustancias, entre ellas la aldosterona (zona fascicular) en respuesta a la liberación de angiotensina II (sistema renina-angiotensina-aldosterona) con la función de estimular la reabsorción de sodio y favorecer la eliminación de potasio a nivel de los túbulos renales. También secretará glucocorticoides, andrógenos y

estrógenos que son producidos en las zonas fascicular y reticular a partir de la conversión de colesterol en pregnenolona y su transformación por diferentes sistemas enzimáticos [28].

La médula suprarrenal deriva del neuroectodermo, y sus células se llaman cromafines por su especial aptitud por el cromo [1]. Se encargan de la transformación de tirosina en DOPA (por la enzima tirosina-hidroxilasa), la cual transforma a

su vez en dopamina, de la cual secreta una parte y otra la convierte en catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) [28].

En la Tabla 4 se resumen las patologías que se derivan de la disfunción (por exceso o por defecto) de estas glándulas. La hipofunción de la glándula suele deberse a inflamación autoinmune o a afectación tuberculosa, o puede ser secundaria a hemorragias o a tumores no funcionantes.

Área SR afectada	Hiperfunción	Hipofunción
Corteza	Síndrome de Cushing	Insuficiencia córtico-SR (secundaria a fracaso hipotálamo-hipofisario)
	Hiperaldosteronismo primario: tumor productor de andrógenos	Hipoaldosteronismo primario: déficit enzimático
	Hiperaldosteronismo secundario: exceso de ACTH por déficit de enzima 21-hidroxilasa	Hipoaldosteronismo secundario: déficit de angiotensina/renina
Médula	Feocromocitoma	

Tabla 4. Resumen de patología de la glándula suprarrenal (Fuente [28]).

2.2. HIPERALDOSTERONISMO

Definición y clínica

El hiperaldosteronismo es un grupo de trastornos en los que la producción de aldosterona es inapropiadamente alta para el nivel de sodio, relativamente autónoma de los principales reguladores de su secreción, angiotensina II y concentración de potasio plasmático, y no suprimible por una carga de sodio [29].

El hiperaldosteronismo primario (HAP) fue acuñado por Conn para describir el síndrome clínico caracterizado por hipertensión, hipopotasemia, hipernatremia, alcalosis y parálisis periódica secundaria a un adenoma productor de aldosterona. Se recomienda descartar una secreción anómala de aldosterona en todos aquellos pacientes hipertensos con hipopotasemia concomitante [28]. Las causas más frecuentes de HAP son la hiperplasia adrenal bilateral (60-70% de los pacientes) y el adenoma productor de aldosterona (síndrome de Conn) (30-35%). Otras causas son la hiperplasia adrenal unilateral, el carcinoma suprarrenal productor de aldosterona, el hiperaldosteronismo familiar tipo 1 (hiperaldoesteronismo suprimible con glucocorticoides, menos del

1% de los casos) y el hiperaldosteronismo familiar tipo 2 (adenoma productor de aldosterona, hiperplasia idiopática bilateral o ambos) [30].

El hiperaldosteronismo secundario (HAS) Se define por la presencia de concentraciones elevadas de aldosterona en respuesta a un aumento de la renina plasmática, pudiendo cursar o no con hipertensión. Se observa con frecuencia en los trastornos edematosos (cirrosis, insuficiencia renal) en los que la renina se eleva como un ajuste fisiológico a la contracción del volumen sanguíneo o en la estenosis de la arteria renal debido al aumento secundario de los niveles de renina y angiotensina II [31].

Diagnóstico bioquímico

Antes de proceder al cribado se recomienda corregir la hipopotasemia, no restringir la ingesta de sodio y retirar al menos durante 4 semanas los diuréticos (espironolactona, eplerenona, amilorida, triamterene, diuréticos que eliminan potasio y productos derivados de la raíz de regaliz) [29].

En los casos que cursan con hipopotasemia (potasio plasmático < 3,5 mmol/L), puede ser útil la determinación de potasio y sodio en orina de 24 h. Si con un sodio en orina de 24 h > 100

mmol/24h se detecta una hipopotasemia con potasio urinario > 30 mmol/24 h es indicativo de pérdida renal, mientras que si el potasio urinario es < 30 mmol/24 h es poco probable la existencia de hiperaldosteronismo [28].

Una vez se haya corregido el potasio plasmático, se estudiará el cociente aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática (AP/ARP). Esta determinación debe realizarse después de estar el paciente al menos dos horas en bipedestación, y, antes de la prueba, debe permanecer sentado de 5 a 15 minutos. Un resultado mayor de 20 es altamente sugestivo de HAP. Una aldosterona mayor de 20 ng/dl y un cociente aldosterona/ARP mayor de 30 tienen una sensibilidad y especificidad del 90% para el diagnóstico de un adenoma productor de aldosterona [28].

Las pruebas de confirmación diagnóstica pretenden demostrar la incapacidad fisiológica de suprimir la secreción de aldosterona. La más utilizada es la prueba de captopril, durante la cual se toma una muestra basal para determinar cortisol, actividad de renina plasmática y aldosterona; después se administran 25-50 mg de captopril por vía oral y se toman nuevas muestras pasadas 1 hora y 2 horas. La prueba es positiva con valores de AP/ARP >50. Si además la AP postcaptopril es >0,44, la especificidad de la prueba aumenta [28].

Diagnóstico por imagen y de localización

Debe realizarse una tomografía computarizada (TC) para diagnosticar la presencia de adenoma o hiperplasia suprarrenal y excluir un carcinoma adrenal [28].

La gammagrafía con ¹³¹I-iodocolesterol, previa administración de dexametasona para evitar la captación del trazador en el tejido no adenomatoso, puede ayudar en la identificación de adenomas productores de aldosterona [28].

Una vez realizada la prueba de imagen, está indicado el cateterismo de las venas suprarrenales para valorar la presencia de enfermedad unilateral o bilateral, determinando los niveles de cortisol y aldosterona (puede estimularse la secreción de aldosterona con una perfusión continua de ACTH) [28]. Esta prueba no debe realizarse si

el paciente rechaza la cirugía, puesto que es un procedimiento de ejecución difícil, caro e invasivo. En pacientes menores de 35 años con un macroadenoma unilateral (mayor de 1 cm), hipopotasemia espontánea y aldosterona mayor de 30 ng/dl, puede realizarse adrenalectomía sin realización previa del cateterismo [29].

Tratamiento

Se recomienda la **adrenalectomía laparoscópica** para los pacientes con adenoma productor de aldosterona o hiperplasia adrenal unilateral, reduciéndose la necesidad de fármacos antihipertensivos hasta en un 50% de los casos [28].

Los pacientes con enfermedad adrenal bilateral deben recibir tratamiento con antagonistas del receptor de mineralocorticoides, recomendándose la administración de **espirolactona** en dosis de inicio 12,5-25 mg/día tomado con alimento, puede incrementarse la dosis cada dos semanas hasta lograr el control de la hipertensión (dosis máxima 400 mg/día). Si la hipertensión persiste puede añadirse otro diurético como hidroclorotiazida 12,5-25 mg/día. Si el paciente presenta intolerancia a la espirolactona se puede sustituir por eplerenona 25 mg cada 12 horas, llegando a alcanzar dosis de 100-300 mg/día [32].

Los pacientes que no desean operarse, y, aquellos que no son candidatos debido a otras condiciones médicas, deben recibir tratamiento con antagonistas de la acción de la aldosterona [32].

2.3. HIPERCORTISOLISMO O SÍNDROME DE CUSHING

Definición y clínica

El síndrome de Cushing describe el complejo sintomático secundario al exceso (endógeno o exógeno) de glucocorticoides circulantes, producido por un exceso de corticotrofina-ACTH (70%), por adenomas o carcinomas suprarrenales (20%) o por secreción ectópica de ACTH (10%) [28, 33]. En la Tabla 5 se describe la clasificación de las causas de hipercortisolismo en ACTH-dependientes e independientes. Se debe recordar que la causa más frecuente es la iatrogénica por administración exógena de glucocorticoides.

ACTH dependientes (70-80%)	Adenomas hipofisarios	Microadenoma
		Macroadenoma
ACTH independientes (20-30%)	Ectópicos secretores de ACTH	
	Adenoma suprarrenal	
	Carcinoma suprarrenal	
	Hiperplasia nodular suprarrenal	Macronodular
		Micronodular

Tabla 5. Causas endógenas de hipercortisolismo. (Fuente [33]).

La clínica clásica de síndrome de Cushing incluye diabetes, hipertensión, obesidad, pléthora, hirsutismo y amenorrea. Se caracteriza por la facies de luna llena, la aparición de joroba de búfalo o almohadillas de grasa en fosas supraclaviculares, miopatía proximal con atrofia y debilidad muscular, adelgazamiento de extremidades con redistribución del patrón graso, equimosis de fácil aparición y desarrollo de estrías rojo-vinosas [34].

Diagnóstico

El cortisol sérico se caracteriza por un ritmo pulsátil y circadiano con valores máximos a las 8-9 horas de la mañana y mínimos durante la noche, lo que dificulta la interpretación de una concentración aislada del mismo y, en consecuencia, a menudo es necesario recurrir a pruebas de estimulación o de frenación. Además, circula unido en un 90% a proteínas transportadoras y sólo un 4-10% lo hace en forma libre y es metabólicamente activo, por lo que para su diagnóstico es preferible determinar [35, 36]:

- Cortisol libre urinario en orina de 24 horas: Se necesitan al menos 3 recogidas para interpretar el resultado como positivo; valores >300 µg/24 horas (3 veces el límite superior del intervalo de referencia) confirman el diagnóstico, mientras que si son <100 µg/24 horas lo descartarían.
- Cortisol nocturno en saliva: Las concentraciones máximas de cortisol salivar son a las 8-9 horas, mientras que las mínimas se encuentran a las 23-24 horas. Por lo tanto, una concentración elevada a las 23 horas indica pérdida del ritmo circadiano normal de cortisol.
- Test de supresión con dexametasona 1 mg: Se administra 1 mg de dexametasona a las 23 horas y el cortisol sérico se mide a las 9 horas

del día siguiente; en personas sanas los niveles serán < 1,8 µg/dL, y se considera positivo > 5 µg/dL.

Para diferenciar el hipercortisolismo ACTH-dependiente del independiente se determinarán también los niveles de ACTH [28], los cuales se deben interpretar de la siguiente manera [35, 36]:

- <10 pg/mL: ACTH independiente: se debe confirmar con RMN.
- 10-20 pg/mL: prueba de estimulación de la corticoliberina (CRH); al administrar CRH ovina o bovina, en el síndrome de Cushing de origen hipofisario se produce un aumento de ACTH > 50% del valor basal y/o de cortisol > 20% [37].
- >20 pg/mL: ACTH dependiente. Se necesitarán estudios adicionales, como la supresión con dexametasona y las pruebas de estimulación con CRH. Si el resultado no es concluyente, el siguiente paso recomendado es el muestreo venoso tras cateterización de los senos petrosos inferiores que, si a su vez es negativo, requerirá de estudios de imagen para descartar origen ectópico.

Tratamiento

El tratamiento de primera línea es la cirugía. En el caso de presentar un adenoma hipofisario, la técnica de elección será la cirugía transesfenoidal siempre que sea factible, siendo frecuente desarrollar una diabetes insípida postoperatoria transitoria que precisará de tratamiento con glucocorticoides [28].

Si el paciente presenta un adenoma suprarrenal único, se indicará la cirugía adrenal [37]. También podrá valorarse la cirugía adrenal bilateral en pacientes con afectación bilateral, en aquellos casos en los que se desconozca con certeza

el origen de hipercortisolismo o como tratamiento de emergencia para preservar la vida en caso muy grave de hipercortisolismo dependiente de ACTH en el que no se logre un control rápido con tratamiento médico [38]. Los carcinomas suprarrenales también requerirían exéresis quirúrgica. En un 10-20% de pacientes que requirieron suprarrenalectomía bilateral se observó en el postoperatorio tardío la aparición de adenomas hipofisarios de tipo cromóforo, atribuidos a la falta de retroalimentación negativa hipotálamo/hipofisaria y el exceso de ACTH. A este fenómeno se le conoce como síndrome de Nelson [28].

En aquellos casos en los que la cirugía no es posible (tumores invasivos) o ésta fracasa, o incluso en situaciones de hipercortisolismo puede indicarse el tratamiento con radioterapia [38].

2.4. FEOCROMOCITOMA

El feocromocitoma es un tumor funcionante derivado de células cromafines que secreta catecolaminas de forma excesiva y descontrolada, el cual se localiza a nivel suprarrenal en el 80% de los casos y fuera de la glándula (denominados paragangliomas) en el 20% restante. Su incidencia es baja (2/100.000 adultos) y suele aparecer a los 40-50 años sin predilección por hombres o mujeres. Alrededor del 10% de los feocromocitomas y un 20% de los paragangliomas son malignos, produciendo invasión de órganos vecinos y metástasis a distancia [28, 39].

Aunque se pensaba que el 95% de los casos se presentaba de forma esporádica, las formas familiares pueden llegar al 15-25% (incluso el 50% de los paragangliomas), incluyendo las siguientes como las más frecuentes [28]:

- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2: transmisión familiar autosómica dominante. Asocia carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y adenomas paratiroides [28, 40].
- Enfermedad de Von Hippel Lindau: tipo 2a si asocia carcinoma de células renales y 2b si no lo asocian [28].
- Displasias neuroectodérmicas: neurofibromatosis, esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge Weber [28].
- Paraganglioma familiar [28, 41].

Dado que los niños muestran mayor incidencia de feocromocitomas familiares (10%) y

de presentación bilateral (24%), se recomienda realizar un estudio genético en aquellos pacientes diagnosticados de feocromocitoma antes de los 21 años, cuando son bilaterales, en el paraganglioma múltiple y si existen antecedentes familiares de feocromocitoma o paraganglioma [28].

Con respecto a las manifestaciones clínicas, la hipertensión arterial está presente en el 85-95% de los pacientes. Tiene tres patrones típicos de presentación [28]:

1. Hipertensión sostenida: Más del 30% de los pacientes presenta hipertensión sostenida con fluctuaciones escasas. Es más frecuente en niños y pacientes con neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipo 2.
2. Hipertensión paroxística: Crisis hipertensivas asociadas por lo general a otros síntomas del cuadro. Más frecuente en mujeres, aparece en alrededor del 50% de los casos.
3. Hipertensión sostenida con crisis paroxísticas: La frecuencia y duración de los ataques es muy variable entre pacientes. Tras la aparición inicial de los síntomas, la frecuencia tiende a aumentar mientras que la severidad se mantiene o intensifica. Las crisis hipertensivas pueden desencadenarse de forma espontánea, por estímulos físicos (traumatismos, defecación, micción, relaciones sexuales, tos, estornudo, maniobra de Valsalva) o medicamentosos (histamina, adrenalina, nicotina, fenotiazida, glucagón, tetrtilamonio, metacolina, succinilcolina, ACTH y betabloqueantes como el propranolol pueden desencadenar las crisis, así como alimentos ricos en tiramida como el vino, la cerveza y el queso curado).

La tríada clínica clásica consiste en crisis o episodios recortados de cefalea (presente en el 80% de los pacientes), palpitaciones (en el 64%) y diaforesis (en el 57%). También pueden aparecer palidez o rubor, taquicardia, dolor abdominal o torácico e hipotensión ortostática [28, 42, 43]

2.5. CARCINOMA SUPRARRENAL

Se tratan de tumores infrecuentes (tienen una incidencia de 1 caso / 2.000.000 de habitantes) y de mal pronóstico. No se ha demostrado variación entre sexos, pero sí que se localizan preferentemente en la glándula suprarrenal izquierda (50-70%), y hasta en un 7% son bilaterales en el

momento del diagnóstico [28]. Presentan tres picos reconocidos de edades de aparición: en niños de 1-2 años, niños de 7-16 años y adultos en la 5ª década de la vida [28].

2.6. EVALUACIÓN DE MASA INCIDENTAL SUPRARRENAL

Es importante evaluar la funcionalidad y el tamaño de la lesión hallada a nivel suprarrenal, ya que éstos serán los principales condicionantes de su manejo. Se recomienda una evaluación estructurada y limitada (coste/ beneficio/precisión diagnóstica) [28]:

- Análisis de catecolaminas en sangre u orina para descartar feocromocitoma.
- Medición de niveles de potasio en los casos de hipertensión arterial.
- Determinación de glucocorticoides sólo cuando hay signos clínicos de síndrome de Cushing o virilización.

La prueba de elección para localizar el tumor ante una determinación elevada de catecolaminas o metanefrinas es la RMN o el TAC. Ambas son bastante sensibles (98-100%), aunque solo alcanzan un 70% de especificidad debido a la alta prevalencia de incidentalomas adrenales. La RMN, en los casos de carcinoma suprarrenal, tumores neurales, tumores metastáticos suprarrenales y hemorragias de diversas localizaciones suprarrenales, mostrará señal hipertensa en las secuencias T2, pero no mostrará esta hiperintensidad en los adenomas benignos [28, 44].

Aunque la masa no sea funcionante, se recomienda la exéresis de las que midan más de 5 cm. Si persisten dudas en el diagnóstico diferencial a pesar de las pruebas de imagen, puede ser valorada en mayor profundidad mediante biopsia con aguja fina guiada por ecografía y TC [28].

En general, debemos de considerar los siguientes como criterios de malignidad [28]:

1. Tamaño superior a 6 cm.
2. Mal circunscrito, criterios de invasión.
3. Realce tras la administración de contraste.
4. Heterogéneo, con focos de necrosis o hemorragia.
5. Bilateralidad (metástasis o feocromocitomas).
6. Rápido crecimiento.
7. Asociación con síndrome de Cushing y/o virilización en adultos.

8. Asociación con síndrome de Cushing en niños.

2.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA MASA SUPRARRENAL

Existen numerosas opciones para el abordaje de la glándula suprarrenal. El abordaje óptimo depende de la patología suprarrenal, el tamaño de la glándula y de la lesión, el hábito corporal del paciente y la experiencia del cirujano. Es muy importante la vigilancia estricta de posibles episodios de hipertensión y arritmias durante la fase de inducción anestésica y en la disección del tumor. La introducción de la laparoscopia (común o asistida por robot) ha permitido reducir los tiempos de hospitalización, el dolor postoperatorio, la morbilidad asociada a la incisión y una notable mejoría en la recuperación global, lo cual la convierte en la técnica de elección en la mayor parte de los casos. Si embargo, cada caso debe ser considerado de forma individual, y en ocasiones pueden existir otras preferencias para el abordaje en determinadas lesiones [28, 45]:

- Masas pequeñas y bien localizadas: abordaje posterior.
- Feocromocitomas múltiples: abordaje abdominal.
- Carcinomas suprarrenales voluminosos o feocromocitomas grandes y bien localizados: pueden requerir un abordaje toracoabdominal.

En aquellos casos en los que la cirugía esté contraindicada, puede optarse por la criocirugía o por la radiofrecuencia guiada por TAC [28].

ANEXO ABREVIATURAS

- ACTH: Hormona adrenocorticotrópica
 AJCC: American Joint Committee on Cancer
 AP: aldosterona plasmática
 ARP: actividad de renina plasmática
 CRH: hormona liberadora de hormona adrenocorticotropa/corticoliberina
 FNCLCC: Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre Le Cancer/ Federación Nacional de Centros de Control del Cáncer
 HAP: hiperaldosteronismo primario
 HAS: hiperaldosteronismo secundario
 HPF: campos de alta potencia

LBD: liposarcomas bien diferenciados
 MEN: neoplasia endocrina múltiple
 PET: tomografía por emisión de positrones
 RNM: resonancia magnética nuclear
 SR: glándulas suprarrenales
 TAC: tomografía axial computarizada
 TARPSWG: Grupo de trabajo transatlántico sobre el sarcoma retroperitoneal
 TC: tomografía computarizada
 TRP: tumores retroperitoneales primitivos

BIBLIOGRAFÍA

1. Jiménez-Pacheco, A., J.L. Martínez-Torres, and A. Zuluaga-Gómez, *Patología del retroperitoneo*, in *Libro del Residente de Urología*, J. Castiñeiras Fernández, et al., Editors. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid, España. p. 949-968.
2. Morgagni, G., *De sedibus et causis Morborum, per Anatomen indagatis: libri quinque*. Vol. 3. 1767: Haak.
3. Lobstein, J.F., *Traité d'anatomie pathologique*. Vol. 2. 1833: Levrault.
4. Liles, J.S., et al., *Retroperitoneal and intra-abdominal sarcoma*. *Current problems in surgery*, 2009. **6**(46): p. 445-503.
5. Lewis, J.J., et al., *Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution*. *Annals of surgery*, 1998. **228**(3): p. 355.
6. Alacreu, J.A., et al., *Tumores retroperitoneales primarios: nuestra casuística*. *Actas Urológicas Españolas*, 2002. **26**(1): p. 29-35.
7. Zuluaga Gómez, A. and A. Jiménez Verdejo, *Patología retroperitoneal*. *Actas Urológicas Españolas*, 2002. **26**(7): p. 445-466.
8. Ackerman, L.V., *Tumor of the retroperitoneal mesentery and peritoneum*, in *Atlas of tumor pathology*. 1954, Armed Forces Institute of Pathology, National Research Council: Washington DC. p. 136.
9. Nishino, M., et al., *Primary retroperitoneal neoplasms: CT and MR imaging findings with anatomic and pathologic diagnostic clues*. *Radiographics*, 2003. **23**(1): p. 45-57.
10. Dayan, D., et al., *Rare Primary Retroperitoneal Neoplasms*. *Isr Med Assoc J*, 2020. **22**(1): p. 53-59.
11. Tseng, W.W., et al., *Multidisciplinary sarcoma tumor board: retroperitoneal liposarcoma*. *Chin Clin Oncol*, 2020. **9**(2): p. 20.
12. Padilla-Fernandez, B., et al., *Leiomyosarcoma of the inferior vena cava in a patient with double inferior vena cava*. *Ann Vasc Surg*, 2012. **26**(6): p. 859.e1-5.
13. Ziwei, X. and S. Yueming, *Recurrent Adult Intraabdominal Undifferentiated High-Grade Pleomorphic Sarcoma Infiltrated the Descending Colon: a Case Report and Review of the Literature*. *J Gastrointest Cancer*, 2019. **50**(3): p. 629-633.
14. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed, ed. M.B. Amin, et al. 2017, New York: Springer.
15. van Houdt, W.J., et al., *New research strategies in retroperitoneal sarcoma. The case of TARPSWG, STRASS and RESAR: making progress through collaboration*. *Curr Opin Oncol*, 2019. **31**(4): p. 310-316.
16. Gronchi, A., et al., *Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group*. *Ann Surg*, 2016. **263**(5): p. 1002-9.
17. Nathan, H., et al., *Predictors of survival after resection of retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis and critical appraisal of the AJCC staging system*. *Ann Surg*, 2009. **250**(6): p. 970-6.
18. Pascual Samaniego, M., et al., *[Giant retroperitoneal liposarcoma]*. *Actas Urol Esp*, 2003. **27**(8): p. 640-4.
19. Song, H., et al., *Primary retroperitoneal synovial sarcoma: a case report*. *J Korean Med Sci*, 2002. **17**(3): p. 419-22.
20. Virseda Rodríguez, J.A., et al., *Primary retroperitoneal tumors: review of our 10-year case series*. *Arch Esp Urol*, 2010. **63**(1): p. 13-22.
21. Herzberg, J., et al., *Giant retroperitoneal liposarcoma: A case report and literature review*. *J Taibah Univ Med Sci*, 2019. **14**(5): p. 466-471.
22. Dávila-Gutiérrez, G., et al., *Síndrome de opsoclonos mioclonos causado por un neuroblastoma*. *Acta Peediatr Mex*, 2010. **31**(1): p. 36-41.
23. Argüelles Salido, E., et al., *[Retroperitoneal neuroilemmona]*. *Actas Urol Esp*, 2004. **28**(8): p. 628-30.
24. *Management of primary retroperitoneal sarcoma (RPS) in the adult: a consensus approach from the Trans-Atlantic RPS Working Group*. *Ann Surg Oncol*, 2015. **22**(1): p. 256-63.
25. Nussbaum, D.P., et al., *Preoperative or postoperative radiotherapy versus surgery alone for retroperitoneal sarcoma: a case-control, propensity score-matched analysis of a nationwide clinical oncology database*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(7): p. 966-975.
26. Haas, R.L.M., et al., *Radiotherapy for retroperitoneal liposarcoma: A report from the Transatlantic Retroperitoneal Sarcoma Working Group*. *Cancer*, 2019. **125**(8): p. 1290-1300.
27. Frustaci, S., et al., *Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: re-*

- sults of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(5): p. 1238-47.
28. Martínez-Rodríguez, R., L. Gausa Gascón, and H. Villavicencio, *Patología de las glándulas suprarrenales*, in *Libro del Residente de Urología*, J. Castiñeiras Fernández, et al., Editors. 2007, Asociación Española de Urología: Madrid, España. p. 927-947.
 29. Funder J, C.R., Mantero F, Hassan M, Reincke M, Shibata H, et al., *The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. **101**(5): p. 1889-1916.
 30. Mulatero P, S.M., Loh K, Fardella C, Gordon R, Mosso L, et al., *Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers From Five Continents*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. **89**(3): p. 1045-50.
 31. L, N., *Approach to the patient with an adrenal incidentaloma*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(9): p. 4106-13.
 32. Parthasarathy H, M.J., White W, Young W, Williams G, Williams B, et al., *A double-blind, randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism*. *J Hypertens*, 2011. **29**(5): p. 980-90.
 33. Lonsler R, N.L., Oldfield E., *Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management*. *J Neurosurg*, 2017. **126**(2): p. 404-17.
 34. L, N., *Cushing's Syndrome: Update on signs, symptoms and biochemical screening*. *Eur J Endocrinol*, 2015. **173**(4): p. 33-8.
 35. Ferrer J, G.M., García C, et al., *Pruebas del eje corticosuprarrenal*, in *Diagnóstico de laboratorio en endocrinología*, F.C. Alfayate R, González J, Editor. 2015, Nature Publishing Group Iberoamérica, S.L: Madrid.
 36. Yorke E, A.Y., Akpalu J, Sarfo O, *Screening for Cushing Syndrome at the Primary Care Level: What Every General Practitioner Must Know*. *Int J Endocrinol*, 2017. **2017**: p. 15473558.
 37. Santos, S., et al., *Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing*. *Endocrinol Nutr*, 2009. **56**(2): p. 71-84.
 38. Lacroix A, F.R., Stratakis C, Nieman L, *Cushing's syndrome*. *Lancet*, 2015. **386**(9996): p. 913-7.
 39. Pacak K, T.H., Eisenhofer G, *Pheochromocytoma*, in *Endocrinology: Adult and Pediatric*, D.G.L. Jamenon J, DE Kretser D, et al., Editor. 2016, Elsevier Saunders: Philadelphia. p. 1902-30.
 40. Elisei R, B.V., Cappagli V, Ramone T, Tacito A, Ciampi R, et al., *Clinical utility of genetic diagnosis for sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma*. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2019. **8**(3): p. 187-90.
 41. Alrezk R, S.A., Tena I, Pacak K, *Update of Pheochromocytoma Syndromes: Genetics, Biochemical Evaluation, and Imaging*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018. **9**: p. 515.
 42. Cheng L, T.S., Yu C, Lin J, Tsai J, Chen I, et al, *Pheochromocytoma: A single-center 20-year experience*. *Urol Sci*, 2019. **30**(1): p. 30-5.
 43. Falhammar H, K.M., Calissendorff J., *Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center*. *Endocr Connect*, 2018. **7**(1): p. 186-92.
 44. W, Y., *Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(6): p. 601-10.
 45. Plouin P, A.L., Dekkers O, Fassnacht M, Gimenez A, Lenders J, et al, *Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma*. *Eur J Endocrinol*, 2016. **174**(5): p. 1-10.

Prof. Dra. D^a. María Fernanda Lorenzo Gómez



Profesora Contratado Doctor de Urología en la Universidad de Salamanca. Nace en Villalcampo (Zamora, España). Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca - USAL (1993). Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca con la calificación de sobresaliente “cum laude” (2000). Obtiene por concurso-oposición nacional la plaza de Médico Interno Residente de Urología en el Hospital Universitario de Salamanca en 1996. Estancias formativas en el Chirurgicalen Clinic de la Universidad de Heidelberg, Alemania (1997), y en el Instituto de Urología y Nefrología del St Peter Hospital de Londres, Inglaterra (2000). Labores docentes en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca desde 1997. Fellow Urology en investigación básica con la Dra Vinata Lokeshwar y en Suelo Pelviano con Dr Angelo Gousse de la Universidad de Miami, USA (2001-2003). Directora de los Cursos de Formación Específica de Suelo Pelviano de la Universidad de Salamanca (2012-actualidad). Miembro de la Junta Directiva de la Asociación Española de Urología (1998, 2016). Miembro de la Comisión Nacional de Urología (1998, 2012). Vocal de Médicos de Hospitales en

la Junta Directiva del Colegio Oficial de Médicos de Salamanca (2005-2013). Socia Fundadora de la Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León (2008). Presidenta de la Asociación Castellano Leonesa de Urología (2016).

Autora de más de 70 artículos en revistas nacionales e internacionales, de 57 capítulos en libros entre ellos el Atlas Quirúrgico Glenn's Urologic Surgery. Autora o editora de 18 libros, siendo el primero a petición de la Asociación Española de Urología “La Especialización Urológica en la Unión Europea” (Madrid, 2000), pasando por monografías (Suelo Pelviano, Salamanca 2013) y libros de formación para especialistas de Urología y especialidades afines. Ha dirigido 53 tesis doctorales.

Dra. D^a. María Fernanda Lorenzo Gómez. Especialista en Urología. Profesora Contratado Doctor de la Universidad de Salamanca. Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Avda. Alfonso X el Sabio s/n. 37007 Salamanca. Tfno: 923294500 ext. 1895. Fax: 923294593. e-mail: mflorenzogo@usal.es

Prof. Dra. D^a María Pilar Fraile Gómez



Coordinadora de la Docencia de Nefrología en la Facultad de Medicina, Universidad de Salamanca. Acreditada como Profesora Contratado Doctor. Profesora Asociada de Nefrología de la Universidad de Salamanca. Facultativo especialista de área de Nefrología.

Nace en Salamanca (España). Licenciada en Medicina por la Universidad de Salamanca - USAL (2001). Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca con la calificación de sobresaliente "cum laude" (2008). Obtiene por concurso-oposición nacional la plaza de médico interno residente de Nefrología en el Hospital Universitario de Salamanca (2002-2006), y la plaza de Personal estatutario facultativo especialista de Nefrología (2017). Estancias formativas en el Hospital Clínic de Barcelona (2007), Gothenburg (Suecia) (2010), Hospital del Mar de Barcelona (2016), y Clínica Mayo de Rochester (Minnesota, Estados Unidos) (2018). Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca (2006). Nefróloga responsable de la Unidad de Hospitalización de Trasplante Renal y Páncreas-Riñón (2007-2011) así como de la puesta en marcha del programa de trasplante páncreas-ri-

ñón en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Tutora de residentes de Nefrología desde el 2010. Miembro de la Comisión de Docencia del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca desde 2015, y de la Comisión de Trasplantes desde 2020. Responsable del seguimiento ambulatorio en consulta externa de los pacientes con trasplante renal de donante vivo, cadáver, y páncreas-riñón desde el 2016, así como del programa de Trasplante Renal de Donante Vivo desde Enero del 2019.

Autora de más de 50 artículos en revistas nacionales e internacionales, de más de 150 comunicaciones a congresos nacionales e internacionales, de 4 capítulos en libros y autora o editora de 1 libro. Investigadora principal o colaboradora en 13 proyectos de investigación. Revisora de la Revista Clínica Española, Nefrología y Clinical Kidney Journal.

Miembro de la Sociedad Española de Nefrología, de la Sociedad Castellano-Astur-Leonesa de nefrología y de la Sociedad Española de Trasplante.

Dra. D^a. María Pilar Fraile Gómez. Facultativo Especialista en Nefrología. Coordinadora de la Docencia en Nefrología de la Universidad de Salamanca. Acreditada Profesor Contratado Doctor. Profesora Asociada de Nefrología del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca. Facultad de Medicina. Avda. Alfonso X el Sabio s/n. 37007 Salamanca. Tfno: 923291100 ext. 363. e-mail: pilarfg@usal.es; mpfraile@saludcastillayleon.es

Prof. Dr. D. Juan Florencio Macías Núñez



Catedrático de Nefrología de la Universidad de Salamanca. Nace en Cáceres (España). Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca - USAL (1970) con el grado de Sobresaliente. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Salamanca con la calificación de sobresaliente “cum laude” (1978). Obtiene por concurso-oposición nacional la plaza de médico interno-rotatorio en el Hospital Universitario de Salamanca. Residencia en Medicina Interna con el profesor Sisinio de Castro. Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca (1977-1984). Especialista en Medicina Interna (1975). Especialista en Nefrología (1979). Especialista en Geriátrica (2001). Especialista en Hipertensión Arterial por la European Society of Hypertension. Senior Registrar en la Unidad Renal (Profesor J.S. Cameron) del Hospital Guy’s (Londres, Inglaterra). Becario del FIS para ampliar estudios de fisiología y biología celular renal en la Mayo Clinic and Foundation, Departamento de Fisiología y Biofísica como Visiting

Scientist (Profesores F. G. Knox, T. Douza y J.C. Romero. Rochester, Minnesota, USA). Director Centro Investigaciones Biológicas. Miembro del panel de expertos de la European Renal Best Practice for “CKD management in the frail and elderly”. Autor de más de 100 artículos en revistas nacionales e internacionales, de 48 capítulos en libros entre ellos el Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Editor de 8 libros, siendo el primero en el ámbito de la Nefrogeriátrica: Renal Function and Disease in the Elderly. Butterworths (Inglaterra, 1987) y el más reciente: Renal Aging in Health and Disease (Springer. USA. 2008), reseñado con excelentes comentarios y recomendado para nefrólogos, internistas, geriatras y médicos de familia en la sección de Books review (New England Journal of Medicine).

Profesor del Master de Gerontología de la USAL. Doctor Profesor del Departamento de Medicina Geriátrica de la Universidad Ben-Gurion del Negev, Israel. Miembro Asociado de la División de Geriátrica, Universidad de Toronto, Canadá. Director de programa de la Carrera y Grado de Gerontología, Universidad Maimónides, Argentina. Representante-responsable de la USAL en la LatinAmerican Geriatrics Network (Proyecto ALFA). Presidente de la Sociedad Castellano-Astur Leonesa de Nefrología. Presidente de la Sociedad Española de Medicina Geriátrica. Director del Centro de Estudios Geriátricos de la Fundación Academia Europea de Yuste.

Prof. Dr. D. Juan Florencio Macías Núñez. Catedrático de la Universidad. Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca. Facultad de Medicina. Avda. Alfonso X el Sabio s/n. 37007 Salamanca. Tfno: 923294500 ext. 1954 y 1885. Fax: 923294593. e-mail: jfmacias@usal.es

Esta obra pretende presentar un compendio resumido, claro y conciso, útil para los médicos no especializados en la materia, así como para los estudiantes en su formación de pregrado, sobre las patologías que afectan a los riñones, vías urinarias y aparato genital masculino para el ejercicio médico.

En la revisión de los materiales utilizados para la enseñanza y en los catálogos de libros consultados nos ha sorprendido que no hay ninguna obra que aúne los saberes de la Nefrología y la Urología con una concepción actual integradora e interdisciplinaria sino unidimensional, de un único servicio asistencial, primando el individualismo y la fragmentación del conocimiento frente al saber enciclopédico tan necesario en nuestras aulas como en la práctica médica diaria.

En estas páginas se abordarán no sólo temas de las especialidades de Nefrología y Urología como las bases anatómicas y fisiopatológicas de sus patologías, así como la clínica y tratamiento de estas, sino que además aborda temas de las especialidades de Andrología y Medicina Familiar, de gran importancia ya que el médico de familia es clave en la sospecha diagnóstica y posterior derivación a la unidad especializada de referencia, así como para el seguimiento del enfermo.

Los autores del presente tratado militan en el campo de la Nefrología, la Urología y en la Medicina de Familia. Todos ellos atienden diariamente enfermos y por ello, en lugar de disquisiciones teóricas hechas desde los despachos, han intentado verter en cada uno de los capítulos su proceder clínico habitual y la forma real de abordarlas.

